© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Durch Zecken übertragene Arboviren als Erreger von Infektionen des Menschen

Gerhard Dobler & Horst Aspöck

Abstract: **Tick-borne arboviruses causing infections in humans.** Tick-borne arboviruses are among the medically most important arboviruses in moderate climatic regions of our world. Tick-borne encephalitis, the most important and well-known of all tick-borne arboviral infections causes 10,000 to 15,000 human cases every year. Besides tick-borne encephalitis, however, there are several other tick-borne arboviruses, which may be of local medical importance, and which are less known, but may be important as differential diagnosis. Among them are Omsk Hemorrhagic fever, which is prevalent in parts of Russia, Kyasanur Forest Disease which is distributed in parts of India, Alkhumra hemorrhagic fever, which occurrs in Saudi Arabia, Powassan encephalitis and Colorado tick fever, which are the only known tick-borne arboviruses of human pathogenicity so far detected in North America, Crimean Congo hemorrhagic fever, which is the tick-borne virus the most wide-spread global distribution and several other arboviruses of local importance. Changes in human behaviour, land use, or climate may alter the present geographical distribution and transmission intensity so that tick-borne arboviruses may become the potential winners of the changing environment and may increase in medical importance.

Key words: Ticks, Ixodida, arbovirus infections, meningitis, encephalitis, hemorrhagic fever, unspecific fever.

Inhaltsübersicht

1. Einleitung 469
2. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)/Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis (RSSE) 469
   2.1. Einleitung und Historisches 469
   2.2. Erreger 469
   2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 470
   2.4. Klinik 473
   2.5. Diagnostik 474
   2.6. Therapie 474
   2.7. Prophylaxe 475
   2.8. Zusammenfassung 475
3. Omsk Hämorrhagisches Fieber 475
   3.1. Einleitung und Historisches 475
   3.2. Erreger 475
   3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 476
   3.4. Klinik 477
   3.5. Diagnostik 477
   3.6. Therapie 478
   3.7. Prophylaxe 478
   3.8. Zusammenfassung 478
4. Kyasanur Forest-Krankheit und Arabisches Hämorrhagisches Fieber 478
   4.1. Einleitung und Historisches 478
   4.2. Erreger 479
   4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 479

H. Aspöck (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 467–499

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

4.4. Klinik 480
4.5. Diagnostik 480
4.6. Therapie 481
4.7. Prophylaxe 481
4.8. Zusammenfassung 481
5. Powassan-Enzephalitis 481
5.1. Einleitung und Historisches 481
5.2. Erreger 481
5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 482
5.4. Klinik 482
5.5. Diagnostik 483
5.6. Therapie 483
5.7. Prophylaxe 483
5.8. Zusammenfassung 483
6. Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber 484
6.1. Einleitung und Historisches 484
6.2. Erreger 484
6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 484
6.4. Klinik 486
6.5. Diagnostik 487
6.6. Therapie 487
6.7. Prophylaxe 488
6.8. Zusammenfassung 488
7. Colorado-Zeckenstichfieber 488
7.1. Einleitung und Historisches 488
7.2. Erreger 488
7.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 489
7.4. Klinik 491
7.5. Diagnostik 491
7.6. Therapie 491
7.7. Prophylaxe 491
7.8. Zusammenfassung 492
8. Orbivirus-Infektionen 492
8.1. Kemerovo-Virus-Infektionen 492
8.2. Lipovnik-Virus-Infektionen 492
8.3. Tribec-Virus-Infektionen 493
9. Weitere durch Zecken übertragene Virusinfektionen 493
9.1. Ganjam-Virus-Infektionen 493
9.2. Nairobi-Sheep-Krankheit 493
9.3. Avalon-Virus-Infektionen 494
9.4. Erve-Virus-Infektionen 494
9.5. Louping-ill-Enzephalitis 494
9.6. Negishi-Virus-Infektionen 495
9.7. Langat-Virus-Infektionen 495
9.8. Tyuleniy-Virus-Infektionen 496
9.9. Bhanja-Virus-Infektionen 496
9.10. Thogoto-Virus-Infektionen 497
10. Zitierte und weiterführende Literatur 497

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

1. Einleitung

Zecken (Acari: Parasitiformes: Ixodida) umfassen (neben den medizinisch unbedeutenden Nutallielidae) zwei Familien, denen ein außerordentlich hoher medizinischer Stellenwert zukommt: Ixodidae (Schildzecken) und Argasidae (Lederzecken) (U. ASPÖCK & H. ASPÖCK 2010, KRENN & ASPÖCK 2010). Besondere Bedeutung haben Zecken – ganz besonders Schildzecken, aber (in geringerem Maße) auch Lederzecken – als Vektoren pathogener Bakterien (DOBLER 2010, KIMMIG 2010, STANEK 2010), pathogener Protozoen (WALOCHNIK & ASPÖCK 2010) und zahlreicher Arboviren. Diesen durch Zecken übertragenen Viren und den durch sie hervorgerufenen Infektionen und Krankheiten ist dieses Kapitel gewidmet.

Arboviren sind eine heterogene Gruppe von Viren, die nur biologisch und ökologisch definiert werden: Sie vermehren sich obligatorisch sowohl in Wirbeltieren, als auch in Arthropoden und werden (von seltenen Ausnahmen abgesehen) von blutsaugenden Arthropoden beim Saugakt mit dem Speichel auf Wirbeltiere übertragen (ASPÖCK & DOBLER 2010).

Die durch Zecken übertragenen Arboviren werden sechs verschiedenen Virusfamilien zugeordnet: Asfarviridae, Orthomyxoviridae, Rhabdoviridae, Reoviridae, Bunyaviridae und Flaviviridae. Insbesondere in den letztgenannten Virusfamilien finden sich wichtige humanpathogene Erreger von Enzephalitiden (z. B. Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus) oder hämorrhagischen Fiebern (z.B. Krim-Kongo Hämorrhagisches Fieber). Diese prominenten Vertreter von durch Zecken übertragenen Arboviren lassen leicht vergessen, dass insgesamt mehr als 170 Viren durch Zecken ausschließlich oder überwiegend in der Natur übertragen werden. Insbesondere Viren der Familien Bunyaviridae und Reoviridae (Genus Orbivirus) bilden ein großes Genreservoir, das durch das mögliche Reassortment ihres segmentierten Genoms ein fast unerschöpfliches Reservoir genetischer Rekombinationen darstellt. Zudem werden immer wieder neue, z.T. auch human- oder tierpathogene, durch Zecken übertragene Arboviren (z.B. Alkhumra-Virus auf der arabischen Halbinsel) entdeckt. Auch die vor wenigen Jahren gemachte Entdeckung des nicht-virämischen Übertragungsmodus brachte neues Licht in die Biologie und Epidemiologie von Arboviren, namentlich auch den durch Zecken übertragenen.

Entwicklung, Vermehrung und Verbreitung der ektothermen Zecken werden natürlich in höchstem Maße durch klimatische Faktoren, besonders von der Temperatur (DAUTEL 2010) geprägt, daher hat auch der gegenwärtige Klimawandel für die Dynamik der Verbreitung der durch Zecken übertragenen Arboviren große Bedeutung. Die klimabedingten Fluktuationen der Biodiversität im Holozän (ASPÖCK 2010) haben nicht zuletzt auch die Zusammensetzung der Zeckenfauna Europas geprägt und werden sie weiter – vermutlich erheblich! – prägen.

2. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)/ Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis (RSSE)

2.1. Einleitung und Historisches

Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist eine Virusinfektion des Zentralnervensystems (ZNS). Das klinische Bild der Erkrankung wurde erstmals 1927 in Österreich als neurologische Einheit erkannt und kurz darauf beschrieben (SCHNEIDER 1931). Es folgten Beschreibungen aus dem Gebiet der ehemaligen Sowjetunion (Sibirien, Ferner Osten) und Tschechoslowakei (1932). In diesen Ländern konnten wenige Jahre später (1937) auch erstmals die entsprechenden Viren isoliert werden (KUNZ 1979). Zwischen 1947 und 1980 konnten menschliche Erkrankungsfälle und auch das ursächlich verantwortliche Virus in vielen Teilen Europas nachgewiesen werden. Die russische Form der Erkrankung wurde aufgrund des jahreszeitlichen Auftretens der menschlichen Erkrankungsfälle als „Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis“ (RSSE) bezeichnet.

Diese lange Geschichte der frühen Beschreibungen des Krankheitsbilds in verschiedenen Ländern Eurasiens führte zu einer großen Zahl von Namen, mit denen die Erkrankung lokal belegt wurde. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Synonyma der beiden Erkrankungen angeführt.

2.2. Erreger

Die Erreger, das FSME-Virus und das RSSE-Virus gehören der Familie Flaviviridae an. In dieser Virusfamilie finden sich u. a. das Virus des Gelbfiebers (Prototyp-Virus der Familie), die Erreger des Dengue-Fiebers, der Japanischen Enzephalitis, der Australischen Enzephalitis und weiterer Erkrankungen des Menschen (GUBLER et al. 2007). Eine Gruppe genetisch verwand-

Tab. 1: Synonyme für die Frühsommer-Meningoenzephalitis und die Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis.

Frühsommer-Meningoenzephalitis	Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis
Zentraleuropäische Enzephalitis	Russische-Frühjahr-Sommer-Enzephalitis
Westlicher Subtyp der europäischen Zeckenenzephalitis	Östlicher Subtyp der Europäischen Zeckenenzephalitis
Schneidersche Erkrankung	Fernöstliche Russische Enzephalitis
Kumlinge-Erkrankung	Taiga-Enzephalitis
Biphasisches Milchfieber	Bi-undulierende Meningoenzephalitis

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

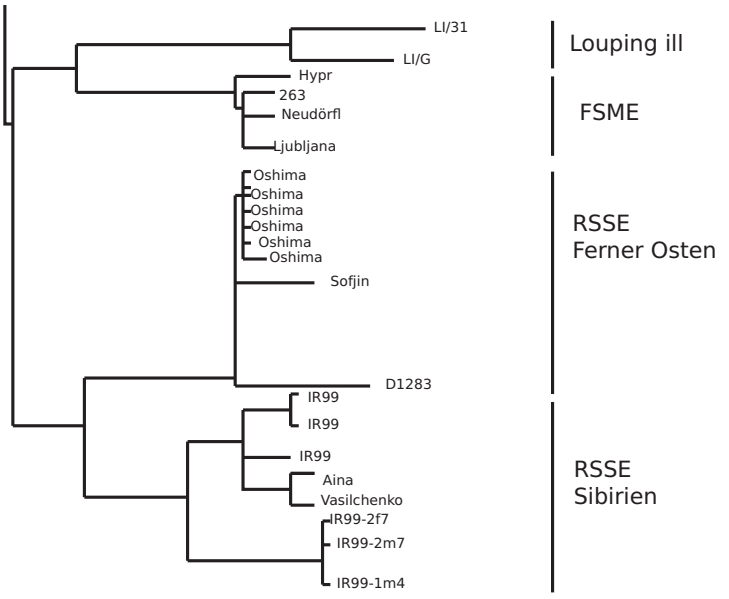

Abb. 1: Phylogenie verschiedener Isolate der Subtypen des TBE-Virus-Komplexes. (FSME: Westlicher Subtyp; RSSE Sibirien: Sibirischer Subtyp; RSSE Ferner Osten: Fernöstlicher Subtyp). Nach verschiedenen Quellen.

ter Flaviviren wird durch Zecken übertragen. Diese Gruppe wird international als „TBE-Gruppe" (**T**ick-**B**orne **E**ncephalitis) bezeichnet. Darin finden sich die folgenden humanpathogenen Viren (Tabelle 2):

Das FSME-Virus zeigt den typischen Aufbau aller Flaviviren. Der Durchmesser des Viruspartikels beträgt etwa 70 nm. Das Viruskapsid ist von einer Lipidhülle umgeben. Die Nukleinsäure liegt in Form einzelsträngiger RNA positiver Polarität mit einer Größe von etwa 11.700 Nukleotiden vor. Das einzelne Viruspartikel ist aus 3 Proteinen aufgebaut, dem Kapsid (C)-Protein, dem Matrix (M)-Protein und dem Hüll (E)-Protein. An der Replikation in der Zelle sind weitere, sog. Nichtstruktur-Proteine (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b und NS5) beteiligt (HEINZ et al. 1993). Phylogenetisch können drei Subtypen von TBE-viren unterschieden werden (Abb. 1).

2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Im natürlichen Übertragungszyklus können verschiedene Zecken als Vektoren einerseits und verschiedene Wirbeltiere als Reservoirwirte andererseits eine Rolle spielen:

Virusüberträger (Vektoren)

Insgesamt kann eine Reihe von Schildzecken-Arten experimentell mit dem FSME-Virus infiziert werden (Tabelle 3). Als natürliche Überträger spielen jedoch nur wenige Zeckenspezies eine Rolle (RADDA 1970). Die Infektionsraten der Zecken betragen < 0,5% (Larven) bis > 5% (Adulte). Im Zentrum eines Focus können die Infektionsraten noch deutlich höher liegen (DOBLER et al. 2011)

Schildzecken durchlaufen eine Entwicklung über drei Stadien. Aus den Eiern schlüpfen Larven, die sich nach einer Blutmahlzeit zu Nymphen entwickeln. Diese häuten sich nach der folgenden Blutmahlzeit zur adulten Zecke. Nach einer weiteren Blutmahlzeit (Weibchen) bzw. Aufnahme von Gewebsflüssigkeit (Männchen) legen die begatteten Weibchen Eier, aus denen die Larven schlüpfen. Die Schildzecken nehmen das Virus über eine Blutmahlzeit aus einem virämischen Wirtstier oder über „Co-Feeding" (gleichzeitiges Blutsaugen von infizierten und nicht infizierten Zecken an einem Nagetier) auf. Nach Ausbreitung mit der Hämolymphe im Zeckenkörper scheiden die Zecken das FSME-Virus lebenslang über die Speicheldrüsen aus. Die Zeit zwischen Virusaufnahme und -ausscheidung (sog. extrinsische Inkubationszeit) ist u.a. von der Außentemperatur abhängig.

Tab. 2: Durch Zecken übertragene Flaviviren.

Flavivirus der TBE-Gruppe	Geographische Verbreitung	Menschliche Erkrankung
Zentraleuropäisches Enzephalitis-Virus, westlicher Subtyp (FSME)	Zentral-, Nord-, Osteuropa, westlicher Teil Russlands	Meningoenzephalitis
Zentraleuropäisches Enzephalitis-Virus, sibirischer Subtyp (RSSE)	Zentral-, Nord-, Osteuropa, westlicher Teil Russlands	Meningoenzephalitis
Zentraleuropäisches Enzephalitis-Virus, Fernöstlicher Typ (RSSE)	Russland, Japan	Meningoenzephalitis
Louping-ill-Virus	England, Norwegen, Spanien	Meningoenzephalitis
Omsk-Hämorrhagisches-Fieber-Virus	Russland	Hämorrhagisches Fieber
Kyasanur-Waldkrankheit- Virus	Indien, Arabien	Hämorrhagisches Fieber
Langat-Virus	Südostasien	Meningoenzephalitis
Negishi-Virus	Japan	Meningoenzephalitis
Powassan-Virus	USA, Kanada, Russland	Meningoenzephalitis
Tyuleniy-Virus	Russland, Norwegen, Alaska	Hämorrhagisches Fieber (?)
Meaban-Virus	Frankreich	Fieber (?)

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Daneben können Zecken noch auf folgende Weise zu Virusträgern werden:

- transstadial: Übertragung von einem Zeckenstadium auf das nächste (eigentlich transstadiale Persistenz)
- transovariell: Übertragung auf die Nachkommenschaft über infizierte Eier
- sexuell: Übertragung von infizierten Zeckenmännchen auf Zeckenweibchen oder umgekehrt

Als natürliche Reservoirwirte können zahlreiche Wildtiere fungieren, von denen verschiedenen Kleinnagern eine Schlüsselrolle zukommt (Abb. 2). Daneben können auch Hasen, Wiesel, Igel und Füchse für die Vermehrung des Virus von Bedeutung sein. Größere Wildtiere (Rehe, Hirsche) dagegen scheinen eine geringe Rolle in der Aufrechterhaltung des Übertragungszyklus zu spielen, sie sind aber aufgrund ihres großen Bewegungsradius von großer Bedeutung für die Verbreitung des Virus innerhalb eines Naturherds. Unter spezifischen ökologischen Bedingungen sind möglicherweise auch Haustiere (Schafe, Ziegen, Rinder, Pferde) für die Virusvermehrung von Bedeutung.

Die Übertragung auf den Menschen erfolgt in der überwiegenden Zahl der Infektionen durch den Stich einer infizierten Zecke. Typische Stellen für das Blutsaugen von Zecken bei Erwachsenen sind Hautfalten (Leiste, Kniekehle, Mammafalte bei Frauen, Achselfalte). Bei Kindern werden Zecken dagegen häufiger an Achsel, Nacken, Haargrenze gefunden.

Tab. 3: Bekannte natürliches Wirtsspektrum des FSME- und des RSSE-Virus.

Natürliche Vektoren	**Natürliche Wirtsorganismen**:
Ixodes ricinus (Gemeiner Holzbock)	*Apodemus flavicollis* (Gelbhalsmaus)
Ixodes persulcatus (Taigazecke)	*Myodes glareolus* (Rötelmaus)
Ixodes ovatus	*Apodemus sylvaticus* (Waldmaus)
Ixodes hexagonus (Igelzecke)	*Microtus arvalis* (Feldmaus)
Ixodes arboricola	*Apodemus agrarius* (Brandmaus)
Haemaphysalis punctata	*Micromys minutus* (Zwergmaus)
Haemaphysalis concinna	
Haemaphysalis inermis	
Dermacentor marginatus (Schafszecke)	
Dermacentor reticulatus (Auwald-Zecke)	

Daneben ist die Übertragung durch infizierte Milch von virämischen Ziegen, Schafen und Rindern gut dokumentiert. In den 1950er Jahren wurden in der ehemaligen Tschechoslowakei große Epidemien durch infizierte Milch beobachtet (Grešiková & Řeháček 1959). Von da stammt die Bezeichnung „Biphasisches Milchfieber". In den vergangenen Jahren wurden durch Ziegenmilch übertragene Epidemien in verschiedenen eu-

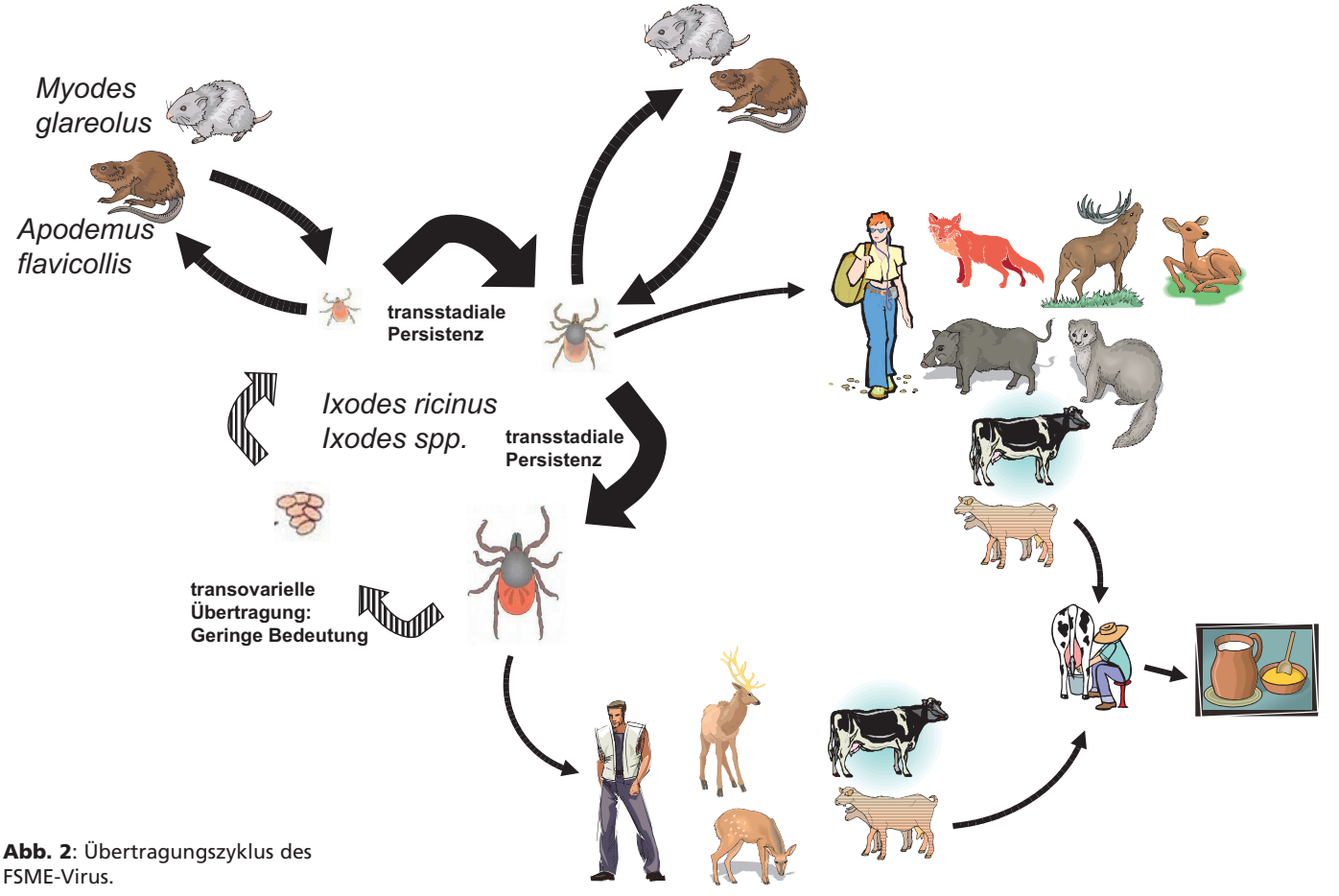

Abb. 2: Übertragungszyklus des FSME-Virus.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Tab. 4: Durch virologische oder serologische Nachweise dokumentierte Vorkommen der FSME und RSSE.

Japan	Fokaler Nachweis des Virus und von menschlichen Erkrankungen auf den nördlichen Inseln, insbesondere auf der Insel Hokkaido.
China	Großflächig im Nordwesten (Grenze zu Russland und Mongolei) und Nordosten (Grenze zu Russland).
Südkorea	Nachweis des westlichen Subtyps in Nagetieren in Süd-Korea; landesweite Verbreitung bisher ungeklärt.
Mongolei	Nachweis des sibirischen Subtyps in den Provinzen Bulgam und Selenge im Norden des Landes an der Grenze zu Russland.
Kasachstan	Großflächiges Vorkommen im Norden und Nordosten des Landes.
Kirgisien	Vermutetes Vorkommen v.a. im Norden und zentralen Osten an der Grenze zu Kasachstan und Usbekistan.
Usbekistan	Vorkommen der FSME/RSSE im Westen und Norden an der Grenze zu Kasachstan sowie im Südosten an der Grenze zu Tadschikistan und Turkmenistan.
Russland	Vorkommen in den Nadelwaldregionen der Taiga zwischen dem 40. und 60. Grad nördlicher Breite; Überträger: *Ixodes persulcatus.*
Estland	Das gesamte Land gilt als FSME-Verbreitungsgebiet; Überträger sind *Ixodes ricinus* und *I. persulcatus.*
Litauen	Das gesamte Land gilt als FSME-Verbreitungsgebiet; Überträger sind *Ixodes ricinus* und *I. persulcatus.*
Lettland	Das gesamte Land gilt als FSME-Verbreitungsgebiet; Überträger sind *Ixodes ricinus* und *I. persulcatus.*
Finnland	Kleine fokale Verbreitungsgebiete um die Städte Esbö, Lahti, Lappeehrahta. Hauptverbreitungsgebiet in der Region Turku und insbesondere auf den vorgelagerten Inseln einschließlich der Åland-Inseln. Hauptüberträger ist *Ixodes ricinus*, vereinzelt wurde *I. persulcatus* nachgewiesen.
Schweden	Verbreitung der FSME insbesondere an der Ostküste von Hallnäs südlich bis Karlskrona einschließlich der vorgelagerten Schären-Inseln. Kleine fokale Verbreitungsgebiete um Malmö, Karlstadt, Mariestadt und Göteborg.
Norwegen	Vermutlich keine Vorkommen der FSME. Hinweise auf Verbreitung des Louping-ill-Virus
Dänemark	Die Insel Bornholm gilt als Verbreitungsgebiet mit unregelmäßig auftretenden, vereinzelten Erkrankungsfällen beim Menschen.
Polen	Weitläufige Verbreitung der FSME im Norden und Osten bis an die russische Grenze; Hauptendemieregionen: Bialystok, nördlich von Lodz, südlich der Stadt Bydgoszcz, im Westen des Landes um die Stadt Szczecin und südlich der Stadt Wrocław.
Griechenland	Nachweis vereinzelter FSME-Fälle in Thrakien. Aktuell keine Information über Aktivität verfügbar.
Albanien	Kleinräumige Verbreitungsgebiete der FSME im gesamten Land mit unregelmäßiger Meldung menschlicher Erkrankungsfälle.
Serbien & Bosnien-Herzegowina	In früheren Jahren Erkrankungsfälle in den Tälern der Flüsse Save und Drau. Aktuelle Situation unklar.
Kroatien	Weiträumige Verbreitungsgebiete im Norden an der Grenze zu Ungarn und Slowenien, nördlich und östlich von Zagreb.
Slowenien	Weiträumige Verbreitungsgebiete im gesamten Land, insbesondere um Ljubljana und in der Region zwischen Maribor und Ljubljana.
Ungarn	Großräumige Verbreitungsgebiete östlich der Donau bis hin zu den Grenzen nach Österreich, Slowenien und Kroatien. Kleinräumigere Herde im Norden des Landes entlang der Grenze zur Slowakischen Republik.
Italien	Ein Herd nördlich von Florenz mit vereinzelten Erkrankungsfällen; weitere lokalisierte Verbreitungsgebiete im Trentino um die Städte Trento und Belluno.
Slowakische Republik	Ausgedehnte Verbreitungsgebiete westlich einer Linie von Žilina nach Levice. Weitere kleiner östlich der genannten Linie, insbesondere um Košice und entlang der Grenze zu Ungarn.
Tschechische Republik	großräumige Verbreitungsgebiete in der Region zwischen den Städten Plzeň-České Budějovice; weitere großflächige Verbreitungsregionen um Brno, Ostrava, Hradec Králové kleinräumige Verbreitungsgebiete der FSME in den übrigen Teilen des Landes.
Deutschland	Großräumig in Bayern und Baden-Württemberg; kleine Regionen in Hessen, Thüringen; evtl. in Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt.
Österreich	Großflächige Verbreitung der FSME im gesamten Land unter 1.200 Meter Höhe; vereinzelte Nachweise bis 1.500 Meter. Hochendemische Regionen insbesondere in Kärnten, der Steiermark und entlang des Donautals vom Wienerwald bis zur Grenze nach Deutschland (Passau). Die Verbreitungsgebiete setzen sich in die Slowakische Republik, in die Tschechische Republik und im Süden nach Slowenien fort. Einzelfälle im Zillertal, im Inntal um Stams.
Schweiz	Verbreitungsgebiete nördlich von Zürich bis hin zum Rhein vom Bodensee bis Basel. Weitere kleinräumige Verbreitungsgebiete zwischen Bern und Thun und am Ostufer des Sees von Neuchatel.
Liechtenstein	Einzelfälle von Erkrankungen wurden bekannt. Genaue Verbreitung der FSME unbekannt.
Frankreich	Bisher kleinräumige Verbreitungsgebiete der FSME in den Vogesen (Mülhausen, Strassburg) und ein kleiner Herd an der Grenze zum Saarland (Metz).
Spanien	Serologische Hinweise auf Verbreitung von Louping-ill-Virus. Bisher keine menschlichen Erkrankungsfälle bekannt.
Portugal	Serologische Hinweise auf Verbreitung von Louping-ill-Virus. Bisher keine menschlichen Erkrankungsfälle bekannt.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

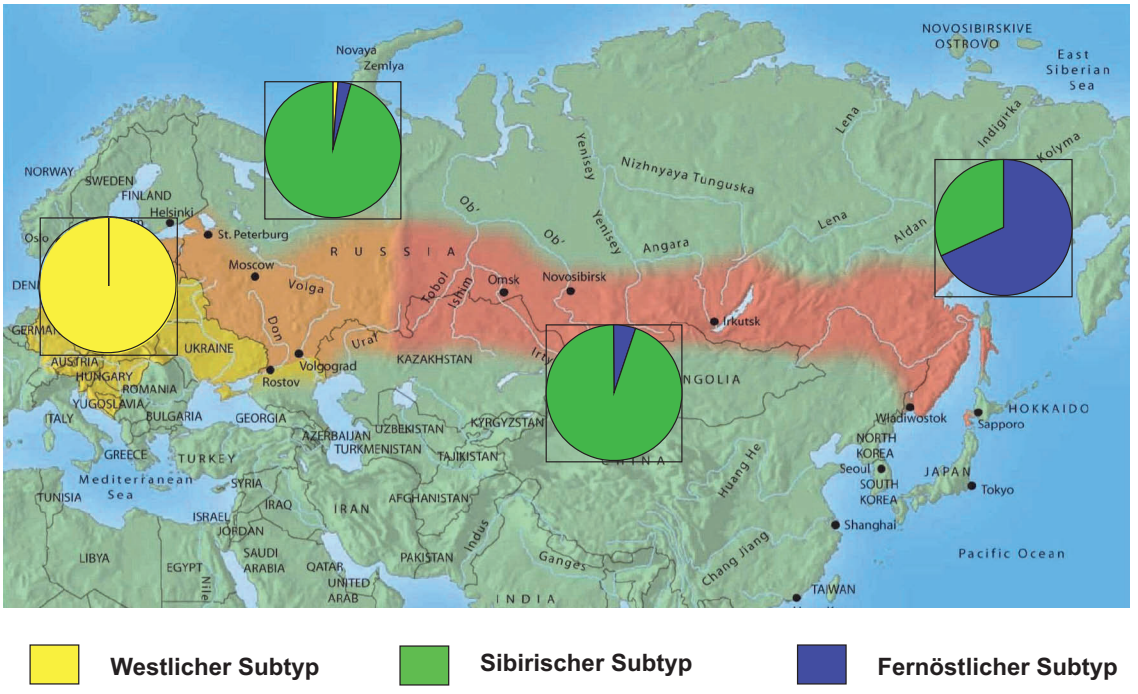

Abb. 3: Verbreitung der drei Subtypen der FSME- und RSSE-Viren auf dem Eurasischen Kontinent (modifiziert nach BARRETT et al. 2008)

ropäischen Ländern (u.a. auch in Österreich) beobachtet. Im Rahmen von Laborinfektionen ist auch die Infektion durch Aerosol dokumentiert. Daneben wird eine Übertragung durch Stillen während des virämischen Stadiums und eine Infektion von Mutter auf den Embryo bzw. Foetus diskutiert.

FSME und RSSE sind über große Teile Europas und Asiens verbreitet (Abb. 3; Tab. 2; KUNZ 1992). Dort kommt es in meist kleinen Arealen, den so genannten Naturherden, zur Übertragung der Viren.

2.4. Klinik

Nur etwa 30 bis 50 % der infizierten Personen entwickeln eine Symptomatik. In der Hälfte bis zwei Drittel der Infektionen verläuft die FSME-Virusinfektion dagegen subklinisch. Bei einer klinischen Manifestation kommt es nach einer Inkubationszeit von 7 bis 14 Tagen (2 bis 28 Tage) zu Symptomen eines allgemeinen Virusinfekts. Nach einer Dauer von 3 bis 5 Tagen bessert sich bei einem Teil der Erkrankten die Symptomatik für durchschnittlich 4 bis 8 Tage (GRINSCHGL 1955). Bei einem anderen Teil fehlt dieses symptomfreie Intervall, und die erste Erkrankungsphase geht übergangslos in die Phase der ZNS-Symptomatik über. Die ZNS-Symptomatik tritt nur bei einem kleinen Teil der Infizierten auf. Schätzungsweise ein Drittel der Patienten mit einer Allgemeinsymptomatik (10 bis 20 % aller Infizierten) zeigen im weiteren Verlauf der Infektion eine ZNS-Symptomatik (KAISER 1999). Diese äußert sich in etwa 60 % als Meningitis, in etwa 30 % als Meningoenzephalitis und in etwa 10 % als Meningoenzephalomyelitis, mit der nachfolgend aufgeführten jeweiligen Symptomatik (Tab. 5). Der Schweregrad der klinischen Symptomatik nimmt mit zunehmendem Alter zu, so dass jenseits des 60. Lebensjahres rund die Hälfte der Erkrankungen als Enzephalitis und ca. 25 % als Enzephalomyelitis verlaufen (KAISER 2000).

Die RSSE verläuft grundsätzlich ähnlich der FSME. Allerdings werden hier deutlich schwerere Verlaufsformen beschrieben (Abb. 4), mit Letalitätsraten bis zu 20 % (SMORODINTSEV 1958). Außerdem existieren Berichte, dass die RSSE in einem Teil der Erkrankungsfälle zu einer chronischen Infektion führen kann mit Virusnachweisen aus Patienten über mehr als 10 Jahre (GRITSUN et al. 2003). Die damit in Zusammenhang stehenden Pathomechanismen sind weitgehend ungeklärt. Möglicherweise sind bestimmte virale Eigenschaften involviert.

Tab. 5: Klinische Symptomatik der unterschiedlichen Verlaufsformen der FSME.

Meningitis	Enzephalitis	Enzephalomyelitis
Fieber	Meningitis-Symptomatik	Enzephalitis-Symptomatik
Kopfschmerz	Bewusstseinsstörung	Hirnnervenlähmungen
Übelkeit	Nystagmus	Extremitätenlähmungen
Nackesteifigkeit	Tremor	Phrenikuslähmungen
Kernig-Zeichen	Sprachstörung	Hirnstamm-Symptomatik
Schwindel	Hyperkinesien	Bulbärparalyse
Brudzinski-Zeichen	Ataxie	
Pharyngitis	Pathologische Reflexe	
	Hirnnerven-Lähmungen	
	Psychische Störungen	
	Antriebslosigkeit	
	Aggressivität	
	Autonome Dysregulation	

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 4: Starke Atrophie der Muskulatur des linken Schultergürtels bei einem Patienten mit RSSE (Original).

2.5. Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose einer FSME/RSSE wird primär durch die klinische Symptomatik und durch die Anamnese gestellt. In Endemiegebieten ist die FSME die häufigste Form der schweren Meningitis und Enzephalitis. Nur bei 60 bis 70 % der Patienten ist ein Zeckenstich erinnerlich.

Der Nachweis von FSME-Virus im Patienten ist in der virämischen Phase mit Symptomatik eines Allgemeininfekts aus dem Blut möglich (SAKSIDA et al. 2005). Allerdings kommt in diesem Stadium selten ein Patient zum Arzt zur Diagnostik. Im Stadium der ZNS-Manifestation ist ein Virusnachweis durch Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion im Blut nicht mehr Erfolg versprechend. Im Liquor ist der molekularbiologische Nachweis während der ZNS-Symptomatik in ca. 20-30 % erfolgreich (SAKSIDA et al. 2005).

Die Diagnose sollte daher in erster Linie durch den Nachweis von Antikörpern gesichert werden. Bei praktisch allen Patienten finden sich mit dem Einsetzen der neurologischen Symptomatik Antikörper gegen das FSME-Virus. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis von IgM-Antikörper und/oder den Nachweis eines Titeranstiegs der IgG-Antikörper (HOFMANN et al. 1990). Da es deutliche Kreuzreaktionen zwischen einzelnen Flaviviren im ELISA-Testsystem geben kann, sollten bei geringsten Hinweisen auf die Anwesenheit von Antikörpern gegen andere Flaviviren (Gelbfieber-Impfung, Dengue-Infektion; Japan-Enzephalitis-Impfung) spezifische Antikörper-Nachweissysteme (Neutralisationstest) verwendet werden (DOBLER et al. 1997). Bei Patienten mit Immunschwäche kann ggf. die Antikörpertestung negativ ausfallen. In diesen Fällen ist der Nachweis des Virus im Liquor mittels der Polymerase-Kettenreaktion anzustreben (Abb. 5).

2.6. Therapie

Bisher gibt es keine ursächliche Therapie der FSME. Nach Ausbruch der Symptomatik gelangen ausschließlich supportive Maßnahmen zur Anwendung. Trotz moderner therapeutischer Maßnahmen liegt die Letalität der Erkrankung bei etwa 1-2 %. Bei etwa 10 % der Erkrankten bleiben neurologische und/oder psychische Restschäden bestehen. Bei der östlichen Verlaufsform, der Russischen Frühjahr-Sommer-Meningoenzephalitis, liegt die Letalitätsrate bei bis zu 10 %, und bei bis zu 30 % der Erkrankten bleiben neurologische Restschäden (SMORODINTSEV 1958).

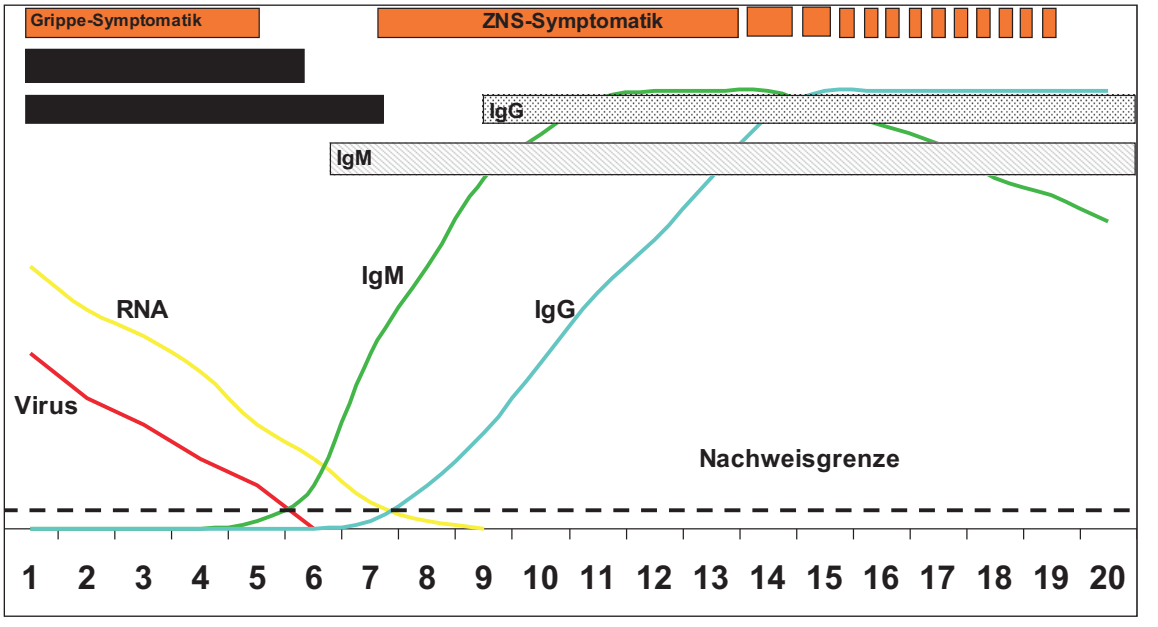

Abb. 5: Verlauf diagnostischer Parameter bei der FSME (Original).

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

2.7. Prophylaxe

Expositionsprophylaxe:

Meiden von FSME-/RSSE-Endemiegebieten! Für Bewohner ist dies allerdings nicht möglich.

Meiden von Wäldern und Strauch- und Grasvegetation! Allerdings sind mittlerweile auch Fälle von Infektionen in Gärten beschrieben.

Individuelle Maßnahmen zum Schutz vor Zecken: lange Kleidung, imprägnierte Kleidung, Verwendung von Repellentien; Trotzdem besteht kein sicherer Schutz.

Immunprophylaxe:

Der sicherste Schutz vor der Erkrankung ist die aktive Immunisierung. In Österreich konnte durch die fast vollständige Durchimpfung der gefährdeten Bevölkerungsteile die Inzidenz der FSME um etwa 90 % gesenkt werden. Es handelt sich um in Zellkulturen aus Hühnerembryonen hergestellte und inaktivierte Totimpfstoffe, die aufgrund der hohen Reinigung eine ausgezeichnete Verträglichkeit und eine hohe Schutzwirkung von > 95% aufweisen (ECKELS et al. 2003). Die Verabreichung der Impfung erfolgt üblicherweise nach dem Schema Tag 0 – 4 Wochen – 6 bis 12 Monate. Damit wird bei > 95 % der Geimpften ein Schutz erreicht, der nach vollendeter Grundimmunisierung mindestens 3 bis 5 Jahre anhält. Die Schutzrate nimmt mit zunehmendem Alter ab. Insbesondere bei einer erstmaligen Impfung jenseits des 50. Lebensjahres ist ein Impferfolg nicht mehr sicher gegeben. Deshalb sollten bei diesen Impflingen Antikörper-Untersuchungen zur Kontrolle durchgeführt werden. Die Impfung kann möglicherweise mit vorhandenen Flavivirus-Antikörpern (z.B. Gelbfieber-, Japan-Enzephalitis-Impfung, Dengue-Virus-, West-Nil-Virus-Infektion) interagieren, so dass in diesem Fall neutralisierende Antikörper nachgewiesen werden sollten (DOBLER unveröfftl. Beobachtung). Nach den bisher vorliegenden Daten schützt die Impfung mit einem FSME-Impfstoff auch gegen RSSE (HAYASAKA et al. 2001). Die früher häufig durchgeführte und in Russland auch heute noch übliche passive Immunisierung mit Hyperimmunseren ist aufgrund fehlender Wirksamkeit und möglicher schwerer Komplikationen obsolet.

2.8. Zusammenfassung

FSME und RSSE, sind Erkrankungen, die durch verschiedene Subtypen des TBE-Viruskomplexes hervorgerufen werden. In Mittel- und Osteuropa ist der Gemeine Holzbock (Ixodes ricinus) der Hauptüberträger. Im asiatischen Teil Russlands spielt die Taigazecke (Ixodes persulcatus) eine wichtige Rolle als Überträger. Die klinischen Manifestationen der FSME-Infektion reichen von unspezifischer Symptomatik bis hin zur schwersten, tödlich verlaufenden Enzephalomyelitis. Die Schwere der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter des Patienten. Die RSSE verläuft ähnlich, zeigt aber einen tendenziell schwereren Verlauf. Es gibt keine spezifische Therapie gegen die FSME bzw. RSSE. Die im Handel befindlichen FSME-Impfstoffe stellen die sicherste Möglichkeit des Schutzes dar. Daneben sollte in den Endemiegebieten auch Expositionsprophylaxe durchgeführt werden.

3. Omsk Hämorrhagisches Fieber

3.1. Einleitung und Historisches

In den Jahren 1945/46 trat in einem Teil Westsibiriens eine bis dahin weitgehend unbekannte Erkrankung gehäuft auf. Nach ihrer klinischen Symptomatik und auch epidemiologischen Besonderheiten wurde das Krankheitsbild zuerst für eine generalisierte Form von Tularämie oder Leptospirose gehalten. Eingehende Studien durch das Moskauer Institut für Poliomyelitis und Virale Enzephalitiden sowie das Omsk Institut für Naturherd-Infektionen konnten jedoch schon 1947 aus dem Blut eines Patienten ein neues, bis dahin unbekanntes Virus isolieren (LVOV 1988). Weitere Untersuchungen zeigten, dass erste sporadische Erkrankungsfälle schon einige Jahre vorher – 1941/42 – aufgetreten waren. Die Charakterisierung des Virus ergab eine enge Verwandtschaft zum Virus der Russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis. Allerdings waren beide Viren durch die verfügbaren serologischen Verfahren eindeutig unterscheidbar. Die Erkrankung erhielt nach dem Ort der Erstisolierung des Virus und der verursachten klinischen Symptomatik den Namen „Omsk Hämorrhagisches Fieber“. Ab dem Jahr 1949 wurde ein deutlicher Rückgang der Zahl der Erkrankungen beobachtet, wobei die Gründe hierfür nach wie vor unklar sind. Die Erkrankung tritt mittlerweile sehr selten und nur noch sporadisch in Einzelfällen auf. Es bleibt jedoch ein enigmatisches Virus, das mittlerweile als ein eigenständiges Virus aus der Familie Flaviviridae charakterisiert werden konnte (CASALS 1962; FAUQUET et al. 2005). Die Ökoepidemiologie dieses Virus konnte aufgrund der geringen medizinischen Bedeutung bisher nur unzureichend aufgeklärt werden. Erst in den letzten Jahren erleben Arbeiten mit dem Virus des Omsk Hämorrhagischen Fiebers eine Renaissance als Modell für pathogenetische Studien an Flaviviren.

3.2. Erreger

Omsk Hämorrhagisches Fieber-Virus ist ein Vertreter der Familie Flaviviridae. Aufgrund biologischer und der serologischen und molekularbiologischen Charakte-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

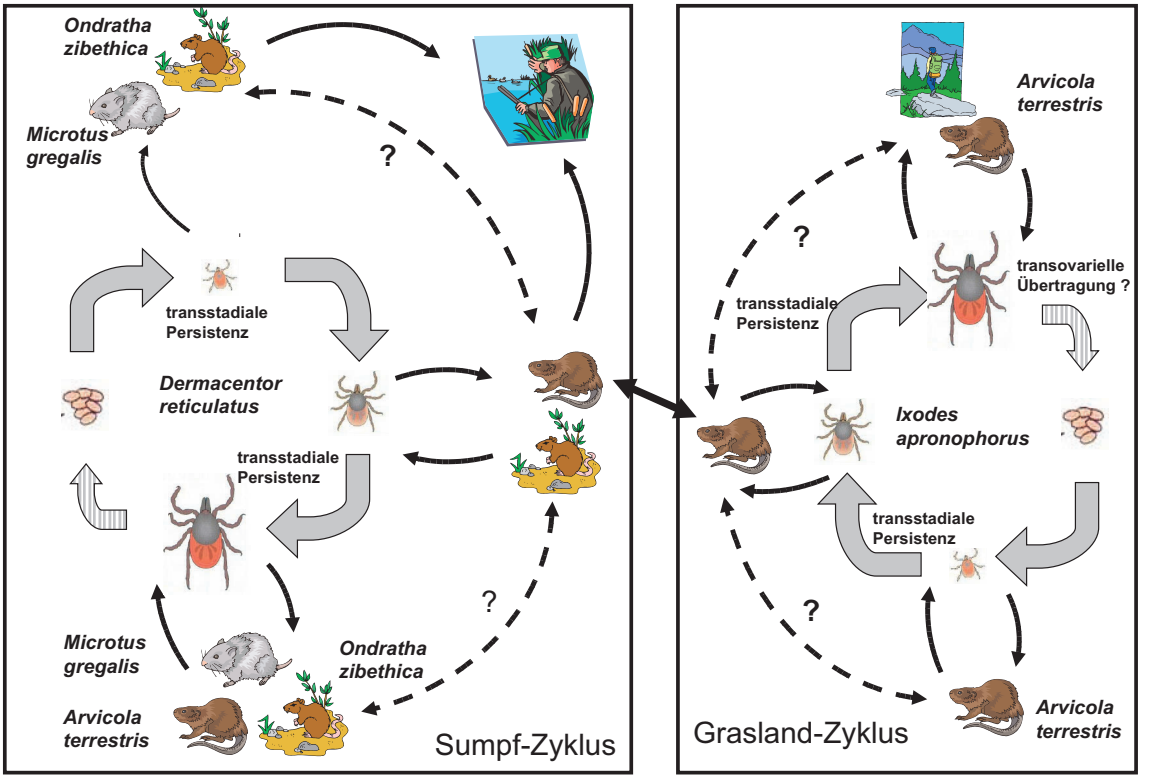

Abb. 6: Postulierte Übertragungszyklen des Omsk Hämorrhagischen Fieber-Virus.

ristika wird es in die Gruppe der durch Zecken übertragenen Flaviviren (**T**ick-**B**orne **E**ncephalitis-Gruppe, TBE Gruppe) gestellt (GUBLER et al. 2007). Es zeigt eine nahe Verwandtschaft mit den Viren des TBE-Komplexes. Molekularbiologisch können zwei Subtypen mit einer relativ hohen Variabilität zwischen den einzelnen Stämmen unterschieden werden. Mögliche Unterschiede in der humanmedizinischen Bedeutung dieser Subtypen sind unklar. Omsk Hämorrhagisches Fieber Virus besitzt den typischen Aufbau von Flaviviren (siehe FSME-Virus).

3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Schon zu Beginn der Geschichte des Omsk Hämorrhagischen Fiebers war der Verdacht entstanden, dass Zecken eine wichtige Rolle in der Übertragung und möglicherweise Verbreitung des Omsk Hämorrhagischen Fieber-Virus spielen. Es konnte gezeigt werden, dass *Dermacentor reticulatus* eine wichtige Rolle im Naturzyklus des Virus spielt. Der Rückgang der menschlichen Erkrankungsfälle ab dem Jahr 1949 ging mit einem signifikanten Rückgang der Populationsdichte dieser Zeckenart auf ca. ein Fünftel einher. In den Sumpf-Steppen des sibirischen Tieflands ist *D. reticulatus* stark assoziiert mit der Nagerart *Microtus gregalis*. Auch für diese Nagerart konnten deutliche Populationsschwankungen nachgewiesen werden, mit einem Maximum zwischen 1945 und 1948 und einem nachfolgenden Minimum. Eine weitere Zeckenart, *Ixodes apronophorus*, scheint in den weiten Tundren des Sibirischen Tieflands eine wichtige Rolle im natürlichen Zyklus des Virus zu spielen. Wichtigster Wirt für Blutmahlzeiten dieser Zeckenart ist *Arvicola terrestris* (Schermaus). Diese Nager wandern im Sommer in die Sumpf-Ebenen ein und erreichen diese Gebiete zum Aktivitätsmaximum von *Dermacentor reticulatus*. Damit könnte die Schermaus eine wichtige Rolle als verbindendes Glied zwischen zwei unabhängig voneinander ablaufenden Naturzyklen spielen (LVOV 1988). Weitere Zeckenarten, u.a. *Dermacentor marginatus* (Schafszecke) und *Ixodes persulcatus* (Taigazecke), scheinen für die Aufrechterhaltung des Naturzyklus nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Im Rahmen einer erhöhten Aktivität des Virus in den Jahren 1966 bis 1968 konnte in verschiedenen Stechmücken-Arten, u.a. *Mansonia richiardii*, *Aedes flavescens* und *A. excrucians* das Omsk Hämorrhagische Fieber-Virus nachgewiesen werden. Die Bedeutung von Stechmücken für den Übertragungszyklus ist bisher nicht geklärt.

Als Vertebratenwirte für die beteiligten Zeckenarten und damit auch für das Virus spielen neben den schon erwähnten Arten *Arvicola terrestris* und *Microtus gregalis* vor allem Bisamratten (*Ondatra zibethicus*) eine entscheidende Rolle (LVOV 1988). Bisamratten kamen ursprünglich nicht in Sibirien vor. Sie wurden 1928 von den USA aus eingeführt und breiteten sich langsam in Sibirien aus. In den Jahren 1941/42 wurde ein erstes Populationsmaximum beobachtet. Dieses Maximum ging

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

einher mit den ersten bekannten menschlichen Erkrankungsfällen. Seither wird immer wieder eine enge Korrelation zwischen den Populationen von Bisamratten und der Häufung menschlicher Erkrankungsfälle beobachtet. Dies geschieht etwa in 10-Jahreszyklen. In vielen weiteren Wildnager-Spezies konnten das Virus oder als Hinweis auf eine Infektion auch Antikörper nachgewiesen werden (u.a. *Sicista, Citellus, Myodes, Rattus, Mus, Lagurus*). Die ökologische Bedeutung der einzelnen Nagetiere für die Aufrechterhaltung des Viruszyklus ist weitgehend unklar.

Die Übertragung innerhalb des Naturzyklus kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen (Abb. 6): Zecken können als Vektoren fungieren und das Virus von einem virämischen Nagetier auf ein uninfiziertes Nagetier übertragen. Eine gewisse, vermutlich nur additive Rolle scheint die transovarielle Übertragung in Zecken zu spielen, so dass schon Larven beim ersten Blutsaugen das Virus auf Nagetiere übertragen können. Experimentelle Untersuchungen zeigten, dass Nagetiere und insbesondere Bisamratten das Virus mit ihren Exkreten ausscheiden. Innerhalb von Bisam-Kolonien ist damit auch die Übertragung durch Urin, Fäzes und Speichel (evtl. im Gefolge von Rangkämpfen) denkbar. Das Virus ist für Wochen bis Monate im Wasser stabil und infektiös. Das über den Urin in Teiche, Sümpfe oder Seen ausgeschiedene Virus kann durch orale Aufnahme auch auf andere Nagetiere übertragen werden.

Die Infektion auf den Menschen erfolgt in erster Linie durch den direkten Kontakt mit infizierten Bisamratten. Der überwiegende Teil der Infektionen wird bei Pelzjägern beobachtet, die sich vermutlich durch virushaltiges Blut beim Abhäuten infizieren. Infektionen durch Zecken sind möglich, spielen epidemiologisch jedoch eine eher untergeordnete Rolle. Es ist unklar, ob das Omsk Hämorrhagische Fieber-Virus über eine orale Aufnahme (durch virushaltiges Wasser oder durch Milch virämischer Weidetiere) zur Infektion führen kann. Das Virus zählt zu den hoch-infektiösen Viren in Laboratorien. Es wurde eine ganze Reihe von Laborinfektionen, in erster Linie durch Aerosolinfektionen, beschrieben. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist bisher nicht beobachtet worden.

Das Virus des Omsk Hämorrhagischen Fiebers konnte bisher ausschließlich in einem Teil Westsibiriens nachgewiesen werden. Die bekannte Region des Vorkommens dieses Virus umfasst das Areal von Omsk über Novosibirsk, Kurgan und Tumen und umspannt damit den südlichen Teil des sog. Sibirischen Tieflands, begrenzt im Westen vom Ural und im Osten vom Fluss Jenissej. Diese Region ist charakterisiert durch zahlreiche Sümpfe und wird durchzogen von einem Netzwerk von Seen und Teichen. Die gesamte sumpfige Region ist dicht bewachsen mit Schilf. Es ist bisher unklar, ob die Verbreitung der Virusaktivität auch in die angrenzenden Taigaregionen reicht und sich so möglicherweise mit dem Verbreitungsgebiet des Virus der Russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis dort überlappt.

3.4. Klinik

Die klinische Symptomatik setzt meist sehr plötzlich nach einer kurzen Inkubationszeit von 2 bis 4 Tagen ein. Die Patienten entwickeln rasch hohes Fieber (39,5°C bis > 40°C). Weiterhin zeigen sich alle allgemeinen Infektzeichen wie Kopfschmerz, Muskelschmerz, eine Gesichtsrötung und Konjunktivitis und Rötung der Skleren. Zu Beginn der Symptomatik werden hämorrhagische Symptome beobachtet. Diese bestehen in erster Linie aus Nasenbluten und Blutungen der Mundschleimhaut. In 30 bis 50 % der Infektionen wird nach einer ersten Phase mit einer Dauer von etwa 1 Woche eine zweite, schwerere Phase beobachtet. Hierbei kommt es zu einem erneuten Fieberanstieg mit allgemeinen Infektzeichen und Blutungen in die Schleimhäute, z.T. auch mit Hämaturie oder Uterusblutungen. Die Gesamtdauer der Symptomatik dauert üblicherweise etwa 3 Wochen (GAIDAMOVICH 1995). Protrahierte Verlaufsformen sind beschrieben, und die Symptome können über mehrere Wochen anhalten. Durch die Virusreplikation werden die Kapillaren zerstört, und es kommt dadurch zu mikrovaskulären Störungen und Blutungen. Dadurch kann der Tourniquet-Test als klinisch-diagnostisches Verfahren genutzt werden. Nach Aufpumpen einer Blutdruckmanschette mit einem Druck über dem diastolischen Blutdruck können nach einigen Minuten petechiale Blutungen distal der Manschette entdeckt werden.

Omsk Hämorrhagisches Fieber zählt zu den eher gutartig verlaufenden hämorrhagischen Fiebern. Komplikationen können eine Bronchopneumonie oder eine Meningoenzephalitis sein (SIZEMOVA 1968). Bisher konnten keine bleibenden chronischen Schäden nachgewiesen werden. Die Letalität wird mit 0,5 bis 3 % angegeben. Seroprävalenz-Untersuchungen konnten zeigen, dass subklinische Infektionen zumindest in der Population der Bisamjäger nicht vorkommen und dass alle seropositiven Personen auch eine entsprechende klinische Symptomatik durchgemacht hatten.

3.5. Diagnostik

Die Diagnostik des Omsk Hämorrhagischen Fiebers basiert primär auf der klinischen Symptomatik mit einer entsprechenden Reise- und Expositionsanamnese. Bei Verdacht sollten die Patienten serologisch und virologisch untersucht werden. In den ersten Tagen der Erkrankung gelingt der Virusnachweis im Blut des Patien-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

ten durch Virusisolierung oder durch den molekularbiologischen Nachweis des Virus im Serum. Die Virusisolierung sollte ausschließlich in einem erfahrenen Labor der Sicherheitsstufe S3 durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf einer Infektion bleibt als weitere diagnostische Möglichkeit der Antikörper-Nachweis. Da kommerzielle Testverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen dieses Virus nicht verfügbar sind, sollten zur orientierenden Diagnostik kommerzielle FSME-Tests (ELISA, Immunfluoreszenz) eingesetzt werden. Aufgrund der nahen serologischen Verwandtschaft lassen sich hierdurch kreuzreagierende Antikörper nachweisen. Sollte sich der Verdacht erhärten, sollten weitere Untersuchungen von einem Referenzlabor durchgeführt werden. Eine Unterscheidung von kreuzreagierenden Antikörpern von Omsk Hämorrhagischem Fieber-Virus und dem FSME-Virus ist ausschließlich im Neutralisationstest möglich (LVOV 1988).

3.6. Therapie

Es gibt keine ursächliche Therapie für Flavivirus-Infektionen und damit auch nicht beim Omsk Hämorrhagischen Fieber. Patienten sollten symptomatisch betreut werden. Bei stärkeren Blutverlusten sollten Transfusionen verabreicht werden. Eine intensivmedizinische Betreuung ist bei komplikationslosem Verlauf meist nicht notwendig. Evtl. auftretende Komplikationen wie z.B. bakterielle Superinfektionen (Pneumonie, Harnwegsinfekt) sollten entsprechend therapiert werden.

3.7. Prophylaxe

Es ist zurzeit keine spezifische Immunprophylaxe gegen das Virus des Omsk Hämorrhagischen Fiebers verfügbar. In den 1960er Jahren wurde in Russland ein Totimpfstoff aus Mäusehirn-Suspensionen hergestellt, der allerdings aufgrund der geringen Nachfrage wieder verlassen wurde (GAIDAMOVICH 1995). Ob aufgrund der engen serologischen Verwandtschaft auch die FSME-Impfung zumindest zu einer Teilimmunität führen kann, ist bisher ungeklärt. Weiterhin verbleiben Maßnahmen der Expositionsprophylaxe. In endemischen Regionen sollten Personen mit Aktivitäten mit dem Risiko eines Zeckenkontakts Schutzkleidung oder imprägnierte Kleidung tragen. Die Verwendung von Repellentien wird empfohlen. Grundsätzlich sollte in endemischen Regionen jeder direkte Kontakt mit Bisamratten vermieden werden. Wasser aus natürlichen Quellen sollte ausschließlich in gekochtem Zustand verwendet werden, um eine orale Infektion zu vermeiden (GAIDAMOVICH 1995).

3.8. Zusammenfassung

Das Omsk Hämorrhagische Fieber ist eine bisher ausschließlich im Sibirischen Tiefland aufgetretene Arbovirus-Infektion. Das Virus aus der Familie Flaviviridae wird durch Zecken oder durch direkten Kontakt mit Nagetieren (Bisamratte) auf den Menschen übertragen. Die Erkrankung manifestiert sich meist als ein mildes hämorrhagisches Fieber. Die Letalitätsrate liegt bei etwa 3 %. Die Therapie der Erkrankung ist rein symptomatisch. Es existiert keine spezifische Immunprophylaxe. Einzige Möglichkeit des Schutzes ist die Expositionsprophylaxe mit Schutz vor Zecken durch imprägnierte Kleidung und Anwendung von Repellentien.

4. Kyasanur Forest-Krankheit und Arabisches Hämorrhagisches Fieber

4.1. Einleitung und Historie

Im Jahr 1957 fiel in Teilen des indischen Bundesstaats Mysore (heute Bundesstaat Karnataka) eine Häufung von Erkrankungsfällen mit einem Typhus-ähnlichen Krankheitsbild auf. Allerdings konnte eine Typhus-Diagnose weder bakteriologisch noch serologisch gestellt werden. Weitere Untersuchungen ergaben, dass auch schon im Jahr vorher solche Erkrankungen aufgetreten waren, jedoch nicht zu einer intensiveren Suche nach der Genese geführt hatten. Eingehende Untersuchungen zeigten einen Zusammenhang der Erkrankung mit dem gehäuften Auffinden von toten Affen. Deshalb kam bei den Gesundheitsbehörden der Verdacht auf, es könnte sich um Dschungel-Gelbfieber handeln. Daher wurde im März 1957 eine Forschergruppe des Nationalen Instituts für Virologie in die betroffene Region gesandt. Schon 4 Wochen später konnte aus Blut und aus Leber, Milz und Herz von verstorbenen Hanuman-Languren (*Presbytis entellus*) und Hutaffen (*Macaca radiata*) ein bisher unbekanntes Virus isoliert werden. Die Affen wurden in der Nähe des Kyasanur Forest gefunden. Deshalb wurde dem unbekannten Virus der Name der Örtlichkeit gegeben (WORK et al. 1957). In der deutschsprachigen Literatur kann die Erkrankung auch unter dem Namen „Indische Waldkrankheit“ gefunden werden. Nachfolgend konnte ein identisches Virus auch aus Patienten isoliert werden. Im Verlauf der Suche nach möglichen Vektoren und den natürlichen Wirtstieren konnten Zecken als Überträger identifiziert und in den darauf folgenden Jahren der interessante Naturzyklus und die ihn beeinflussenden Faktoren aufgedeckt werden.

Im Jahr 1995 wurde bei Patienten mit einem vermuteten Dengue Hämorrhagischen Fieber ein bisher unbekanntes Virus aus der Familie der Flaviviren nachgewiesen. Dieses Virus wurde nach dem saudi-arabischen Distrikt, in dem sich die Patienten infiziert hatten, als Alkhumra Virus bezeichnet. Dieser Distrikt liegt in der Region von Jeddah, der islamischen Pilgerstadt. Die in der

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Literatur zu findende Bezeichnung „Alkhurma“ ist nicht zutreffend, da es sich hier um eine Stadt 200 km östlich der arabischen Stadt Mekka handelt, die mit der Erkrankung und dem Erreger nicht in Beziehung steht. Von 1995 an wurden nur sporadische Erkrankungsfälle bekannt, bis es im Jahr 2001 zum erneuten epidemischen Auftreten des hämorrhagischen Fiebers mit insgesamt 20 virologisch gesicherten und 17 weiteren Verdachtsfällen innerhalb von 24 Monaten kam (MADANI 2005). Als Erreger der Erkrankung konnte ein Virus identifiziert werden, das nahe verwandt ist mit dem Kyasanur Forest-Virus ist. Beide Viren werden mittlerweile als voneinander unterscheidbare Subtypen angesehen.

4.2. Erreger

Der Erreger der Kyasanur Forest-Krankheit, das Virus gleichen Namens, konnte aufgrund seiner morphologischen und serologischen Eigenschaften relativ kurz nach seiner Entdeckung als Virus der damals als „Viren der Gruppe B“ bezeichneten Virusgruppe klassifiziert werden. Diese Viren werden heute als Viren der Familie Flaviviridae bezeichnet (GUBLER et al. 2007). Dort wird es der Gruppe der durch Zecken übertragenen Flaviviren (Tick-Borne Encephalitis-Gruppe, TBE-Gruppe) zugeordnet. Die phylogenetisch nächsten Verwandten des Virus sind das Omsk Hämorrhagische Fieber-Virus, das FSME-Virus und das Virus der Russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis. Es handelt sich um Viren mit einem für Flaviviren typischen morphologischen und genetischen Aufbau, wie für das FSME-Virus beschrieben.

4.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Das Kyasanur Forest Disease-Virus konnte bisher in 10 verschiedenen Zeckenarten nachgewiesen werden. Diese gehören überwiegend der Gattung *Haemaphysalis* an. Insbesondere handelt es sich um *H. spinigera*, *H. turturis*, *H. kinneari*, *H. kyasanurensis*. Daneben gelangen Einzelisolate aus *Ixodes ceylonesis*, *I. petauristae* und aus einzelnen Spezies der Gattungen *Dermacentor*, *Amblyomma*, *Rhipicephalus* und *Ornithodoros* gefunden werden. Allerdings wurden mehr als 95 % aller Virusisolate aus Zecken aus *Haemaphysalis* gewonnen, so dass dieser Gattung und hier insbesondere *H. spinigera* die Hauptbedeutung als Vektor des Virus zukommt (BHAT 1985). Zecken der Gattung *Haemaphysalis* benötigen in jedem ihrer 3 Entwicklungsstadien einen passenden Wirt als Blutquelle. Für Larven sind dies kleine Waldtiere (Ratten, Hörnchen, Vögel), für Nymphen kleine bis mittelgroße Waldtiere (Nager, Wildschweine) und adulte Zecken werden insbesondere auf Wildhirschen und Wildbüffeln gefunden (Abb. 7). Untersuchungen zeigen, dass der Mensch hauptsächlich von Nymphen befallen wird. Bei rund 10 % der lokalen Bevölkerung wurden im

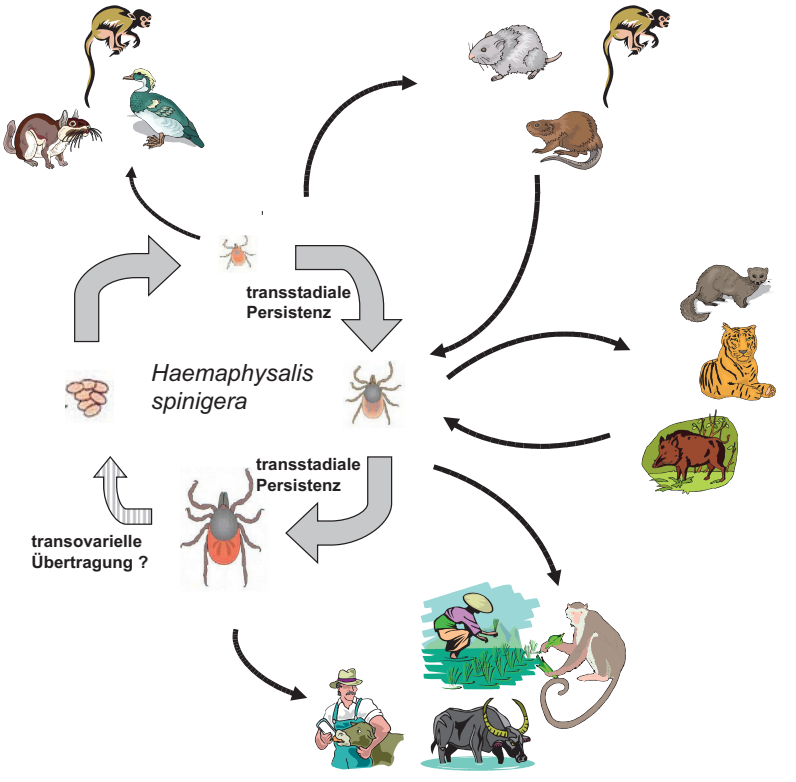

Abb. 7: Übertragungszyklus des Kyasanur Forest-Krankheit-Virus.

Durchschnitt 2,5 Nymphen gefunden. Diese Daten zeigen, dass vermutlich Nymphen der Zeckenart *H. spinigera* die zentrale Rolle in der Übertragung des Virus auf den Menschen haben.

Als natürliche Wirte des Virus fungieren nach den vorliegenden Untersuchungen verschiedene kleine Nagetiere, möglicherweise auch Fledermäuse und auch Vögel. Eine wichtige Rolle scheinen die Blanford-Ratte (*Rattus blanfordi*), das Urwald-Streifenhörnchen (*Funambulus tristriatus tristriatus*) und die Hausspitzmaus (*Suncus murinus*) zu spielen. Diese Nager entwickeln eine über bis zu 10 Tage anhaltende Virämie in einer Höhe von 10^7 infektiösen Partikeln/ml Blut, die ausreicht, um Zecken zu infizieren. Damit scheinen diese Tiere vor allem Zeckenlarven zu infizieren, und durch die transstadiale Persistenz sind diese Zecken in ihren weiteren Entwicklungsstadien eine wichtige Infektionsquelle. Einen weiteren potentiellen Wirt stellen nachtaktive Riesenflughörnchen (*Petaurista petaurista philippensis*) dar, die ebenfalls entsprechende Virämien entwickeln. Eine Mäuseart (*Mus plathytrix*) entwickelt über mehrere Jahre anhaltende niedrige Virustiter in Organen trotz hoher Antikörper im Blut, so dass diese Art möglicherweise als Reservoir für das Virus unter schlechten ökologischen Bedingungen anzusehen ist. Mehrere Entenarten (u.a. *Gallus sonneratii*, *Galloperdix spadicea*) entwickeln ebenfalls ausreichende Virustiter, um Blut saugende Zecken infizieren zu können. Die Bedeutung dieser Vögel

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

für die Aufrechterhaltung des Viruszyklus und evtl. für die Verbreitung des Virus über Distanzen ist bisher ungeklärt. Großtiere entwickeln keine ausreichenden Virustiter, um als Virusreservoir dienen zu können. Sie scheinen aber von Bedeutung zu sein für die Ausbreitung von Zecken innerhalb eines Areals. Auch Affen und der Mensch entwickeln keine ausreichenden Virustiter, um als relevante Infektionsquelle für Blut saugende Zecken dienen zu können.

Die Kyasanur Forest-Krankheit ist ausschließlich aus dem indischen Bundesstaat Karnataka bekannt. Dort wurden Erkrankungsfälle bisher in einem Areal von der Größe von rund 8.000 km^2 in den Distrikten Shimoga, Nord- und Süd-Kanara und Chikmagalur registriert. Das Alkhumra-Virus wurde bisher ausschließlich auf der Arabischen Halbinsel nachgewiesen.

4.4. Klinik

Die Inkubationszeit der Kyasanur Forest-Krankheit ist kurz und wird mit 2 bis 7 Tagen angegeben. Der Erkrankungsbeginn ist plötzlich, mit Schüttelfrost und starken frontalen Kopfschmerzen. Die meisten Patienten können dabei einen genauen Erkrankungsbeginn angeben. Es folgt hohes Fieber bis über 40°C, das über 7 bis 12 Tage anhalten kann. Gleichzeitig treten starke Muskelschmerzen in der Nacken- und Lendenregion auf, die an eine Dengue Fieber-Infektion erinnern können. Symptome von Seiten des Respirationstrakts und/oder des Gastrointestinaltrakts sind ebenfalls nicht selten zu beobachten und können die Diagnose auf eine falsche Fährte führen.

Blutungen treten nur bei einem kleinen Teil der erkrankten Patienten auf. Sie beginnen häufig schon am 3. bis 4. Erkrankungstag und können sich in Nasenbluten, Schleimhautblutungen, Hämatemesis, Meläna, Makro- oder Mikrohämaturie oder auch blutig tingiertem Sputum äußern. In einigen Fällen wurde auch ein petechiales Exanthem unter den Achselhöhlen beschrieben. Die Blutungen können bis über den Fieberabfall hinaus anhalten. Ab dem 5. Erkrankungstag kann ein Blutdruck-Abfall auftreten. Auch eine Bradykardie wird beschrieben, die auf einen Erregungsleitungsblock im Herzen hinweist. Eine Beteiligung der Leber oder der Milz ist beschrieben, kommt jedoch eher selten vor. Neurologische Symptome (Benommenheit, Verwirrtheit, Desorientiertheit) treten auf, scheinen jedoch ihre Ursache nicht in einer Enzephalitis zu haben, sondern aufgrund metabolischer Störungen zu entstehen. Im Rahmen einer Laborinfektion wurde eine Geschmacksstörung beobachtet, die nach der Genesung wieder folgenlos abheilte. Verwaschene Sprache, zunehmende Teilnahmslosigkeit, Zittern und Dyspnoe kündigen einen ungünstigen Verlauf an und treten meist 2 bis 12 Stunden vor dem Tod auf (GAIDAMOVICH 1995).

Bei einem Teil der Patienten tritt nach 1 bis 2 Wochen eine Phase der Erholung ein, die nach einigen Tagen in einen zweiten Fieberanstieg mündet. Im Rahmen dieses biphasischen Verlaufs dominieren in der zweiten Erkrankungsphase vor allem neurologische Symptome, ähnlich denen bei einer FSME oder Russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis. Die Patienten entwickeln Nackensteifigkeit, geistige Verwirrtheit, Schwindel, Tremor und abnorme Reflexe, insbesondere der Bauchhaut. Die Dauer der zweiten Erkrankungsphase beträgt ein bis zwei Wochen. Die Letalität der Kyasanur Forest-Krankheit wird mit 8 bis 12 % angegeben. Bei überlebenden Patienten wird eine lange Rekonvaleszenzphase beschrieben, die bis zu mehrere Monate dauern kann. Weiterhin treten in dieser Phase starke Muskelschwäche und Zittern auf, die den Rekonvaleszenten noch über mehrere Monate in seinen Aktivitäten beeinträchtigen können.

4.5. Diagnostik

Die Diagnose einer Kyasanur Forest-Krankheit sollte dann in Erwägung gezogen werden, wenn nach einem Aufenthalt im indischen Bundesstaat Karnataka im genannten Endemiegebiet der Erkrankung ein schwerer fieberhafter Allgemeininfekt mit plötzlichem Beginn mit schweren frontalen Kopfschmerzen auftritt. Die bestätigende Diagnostik erfolgt durch den Nachweis des Virus in Zellkultur oder molekularbiologisch (PCR) oder durch den Nachweis eines signifikanten Titeranstiegs von IgM- und/oder IgG-Antikörpern. Der Virusnachweis sollte bei allen Patienten versucht werden, da die Virämie beim Menschen bis zu 10 Tage andauert und auch noch nach einem Krankheitsverlauf von 1 Woche das Virus nachgewiesen werden kann (GAIDAMOVICH 1995). Geeignet dazu ist Serum oder Plasma. Eine Viruskultur sollte ausschließlich in einem in der Anzucht von Flaviviren erfahrenen Labor mit der Möglichkeit eines Sicherheitslabors der Stufe S3 durchgeführt werden. Für den molekularbiologischen Nachweis des Virus sind PCR-Verfahren sowohl für Kyasanur Forest-Virus als auch für Alkhumra-Virus beschrieben.

Eine orientierende serologische Untersuchung ist aufgrund der nahen Verwandtschaft mit dem FSME-Virus auch mit kommerziellen Testsystemen (ELISA, Immunfluoreszenz) für dieses Virus möglich. Hierzu sollte in den ersten Erkrankungstagen und etwa 2 Wochen später Serum auf spezifische Antikörper hin untersucht werden. Dieses Verfahren ist jedoch nur bei FSME-ungeimpften Personen möglich. Sobald Impfungen gegen Flaviviren (Japanische Enzephalitis, FSME, Gelbfieber) oder Infektionen (Dengue Fieber, West Nil-Fieber) beim Patienten bekannt sind, lässt sich eine Diagnose nur über den Neutralisationstest durchführen. Dieser sollte auch zur definitiven Bestätigung eines serologi-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

schen Ergebnisses von einem spezialisierten Labor immer durchgeführt werden.

4.6. Therapie

Wie für alle anderen Flaviviren gibt es keine spezifische Therapie gegen die Kyasanur Forest-Krankheit. Es bleibt allein die Möglichkeit der symptomatischen Therapie mit Unterstützung lebenswichtiger Funktionen. Die Patienten sollten unter intensivmedizinischen Bedingungen betreut werden. Bisher gibt es keine Hinweise für eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung des Virus im Rahmen medizinischer Aktivitäten. Trotzdem sollten alle bluthaltigen Sekrete der Patienten mit Vorsicht gehandhabt werden. Aufgrund der langen Rekonvaleszenzphase kommen hier bei den Patienten ebenfalls unterstützende rehabilitative Maßnahmen zum Einsatz.

4.7. Prophylaxe

Aufgrund des epidemischen Auftretens in Indien mit zum Teil erheblichen Erkrankungszahlen wurde schon Ende der 1950er Jahre versucht, die betroffene Bevölkerung mit einem damals verfügbaren Impfstoff gegen die Russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis zu impfen. Allerdings zeigte sich, dass dieser Impfstoff keine ausreichenden schützenden kreuzreagierenden Antikörper gegen das verwandte Kyasanur Forest-Virus induzierte. Einzelfälle zeigen, dass auch der moderne FSME-Impfstoff keinen Schutz gegen die Kyasanur Forest-Erkrankung vermitteln kann. Ende der 60er Jahre wurde in Indien ein mit Formalin inaktivierter Impfstoff getestet, der aus Babymaus-Gehirnen hergestellt wurde (MANSHARAMANI et al. 1967). Dieser Impfstoff zeigte eine gute Immunität bei geringen Nebenwirkungen. Seither wird dieser vom Nationalen Virologischen Institut in Poona, Indien, hergestellte Impfstoff in der betroffenen Region verwendet (BANERJEE et al. 1969). Allerdings zeigte sich, dass dort ebenfalls vorkommende Flavivirus-Infektionen, v.a. West-Nil-Virus zu Interferenzen mit der Antikörper-Bildung führen können und so die induzierte Effektivität nur mit etwa 60-70 % anzugeben ist. Weitere prophylaktische Möglichkeiten stellen die Maßnahmen der Expositionsprophylaxe dar. In der genannten Region sollten Aktivitäten mit dem Risiko eines Zeckenkontakts vermieden werden. Es sollte imprägnierte Schutzkleidung und Repellentien verwendet werden.

4.8. Zusammenfassung

Die Kyasanur Forest-Krankheit ist eine durch Zecken insbesondere der Gattung *Haemaphysalis* übertragene Virusinfektion. Erreger ist ein Virus aus der Familie Flaviviridae. Sein bekanntes Vorkommen beschränkt sich auf Teile im Westen des indischen Subkontinents. Ein nahe verwandtes Virus, Alkhumra Virus, wurde auf der Arabischen Halbinsel nachgewiesen. Beide Viren verursachen ein schweres hämorrhagisches Fieber mit einer Letalität zwischen 10 und 20 %. Es existiert keine spezifische Therapie. In Indien wurde ein Totimpfstoff aus Mäusehirn entwickelt, der in den endemischen Regionen zur Anwendung kommt. Prophylaktische Maßnahmen beschränken sich in endemischen Regionen daher in erster Linie auf die Vermeidung eines Kontakts mit Zecken, die Anwendung von Repellentien und das Tragen von Insektizid-imprägnierter langer Kleidung.

5. Powassan Enzephalitis

5.1. Einleitung und Historisches

Im Jahre 1958 konnte aus dem Gehirn eines an einer Enzephalitis verstorbenen 5-jährigen Knaben ein Virus isoliert werden, das sich in nachfolgenden Untersuchungen als nahe verwandt mit dem Virus der Zentraleuropäischen Enzephalitis herausstellte. Weitere Untersuchungen zeigten, dass es sich um ein von allen bisher bekannten durch Zecken übertragenen Flaviviren unterschiedliches Virus handelt. Es bekam nach dem Namen der Erstisolierung im Ort Powassan in der kanadischen Provinz Ontario den Namen Powassan-Virus, und die verursachte Erkrankung wird seither als Powassan-Enzephalitis bezeichnet. Nachfolgende Untersuchungen zeigten jedoch, dass ein entsprechendes Virus schon 1952 aus Zecken (*Dermacentor andersoni*) im US-Bundesstaat Colorado nachgewiesen worden war.. Im Jahr 1972 konnte ein Powassan-Virus-Stamm auch aus Zecken (*Haemaphysalis longicornis*) in der Provinz Primor'ye im Fernen Osten Russlands isoliert werden. 1997 konnte ein weiteres Virusisolat in Massachusetts gewonnen werden. Weitere Untersuchungen zeigten eine nahe Verwandtschaft mit Powassan-Virus, so dass dieses als „Deer Tick Virus" bezeichnete Agens als Subtyp des Powassan-Virus angesehen wird.

5.2. Erreger

Powassan-Virus ist ein Vertreter der Familie Flaviviridae (GUBLER et al. 2007). Aufgrund biologischer und vor allem serologischer und molekularbiologischer Charakteristika konnte es in die Gruppe der durch Zecken übertragenen Flaviviren eingeordnet werden. Es zeigt eine Verwandtschaft mit dem FSME-Virus, dem Virus der Russischen Frühjahr-Sommer Enzephalitis und weiteren humanpathogenen Viren dieser Gruppe. Es besitzt den typischen beim FSME Virus beschriebenen Aufbau von Flaviviren.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

5.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Powassan-Virus wurde bisher aus mehreren Zeckenarten und in Sibirien auch aus Stechmücken isoliert (Tab. 6).

Nach der Zahl der verfügbaren dokumentierten Isolate ist für Nordamerika davon auszugehen, dass vermutlich *Ixodes cookei* als hauptsächlicher Vektor in der Natur fungiert. In Russland wurden ebenfalls mehrere Isolate aus verschiedenen Zecken-Arten gewonnen. Die Mehrzahl der russischen Isolate stammt allerdings von Stechmücken-Arten (*Aedes*, *Anopheles*). Die Bedeutung dieser Isolate ist unklar. Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Vermehrung des Powassan-Virus in Zellkulturen von Stechmücken konnten keine Virusreplikation in Stechmücken nachweisen (ARTSORB 1988).

Verschiedene Untersuchungen wurden in Vertebraten durchgeführt, um die natürlichen Wirtstiere des Powassan-Virus nachzuweisen. Diese Untersuchungen konnten Antikörper und auch Virusstämme in mindestens 38 Wirbeltierspezies (Säugetiere, Vögel, Reptilien und Amphibien) nachweisen. Nach den verfügbaren Daten aus Nordamerika scheinen Nagetiere eine Hauptrolle für die Übertragung des Powassan-Virus zu spielen. Hier ist insbesondere das amerikanische Waldmurmeltier (*Marmota monax*) zu nennen, das in endemischen Regionen in 40 bis 80 % Antikörper aufweist. Weiterhin scheinen Hörnchenartige (Sciuridae) und Mäuse (Muridae) zum natürlichen Viruszyklus beizutragen. Die Bedeutung von Lagomorphen und verschiedenen Karnivoren ist unklar. Antikörper in verschiedenen Haustieren (u.a. Hunde, Katzen, Kühe, Ziegen, Pferde) zeigen, dass eine Infektion dieser Tiere stattfindet. Die Bedeutung dieser Ergebnisse ist bisher ebenfalls weitgehend unklar. In Russland wurden Antikörper gegen Powassan-Virus in verschiedenen Vögeln nachgewiesen, u.a. in Stockenten und in Ammern. Die Bedeutung dieser Nachweise und von Vögeln für den natürlichen Viruszyklus sind bisher unklar. In den USA konnten in verschiedenen Untersuchungen keine überzeugenden Daten für eine Infektion von Vögeln gewonnen werden.

Tab. 6: Isolierungen von Powassan-Virus aus Arthropoden.

Arthropoden-Art	Zahl der Isolate	Ort der Isolierung
Dermacentor andersoni	1	Colorado, USA
Dermacentor andersoni	1	South Dakota, USA
Ixodes marxi	1	Ontario, Kanada
Ixodes cookei	18	Ontario, Kanada
Ixodes cookei	1	New York, USA
Ixodes cookei	1	Massachusetts, USA
Ixodes cookei	1	Connecticut, USA
Ixodes spinipalpus	1	South Dakota, USA
Haemaphysalis longicornis	1	Primor'ye, Russland
Ixodes persulcatus	1	Primor'ye, Russland
Dermacentor silvarum	1	Primor'ye, Russland
Aedes togoi	2	Primor'ye, Russland
Anopheles hyrcanus	5	Primor'ye, Russland

Aus den gewonnenen Daten ergibt sich folgendes Bild für den natürlichen Übertragungszyklus des Powassan-Virus in Nordamerika. Im Osten Nordamerikas spielen besonders *Ixodes marxi* und *I. cookei* eine Rolle als Vektoren des Virus. *Ixodes marxi* saugt vorzugsweise an Sciuriden Blut, während *I. cookei* mittelgroße Nager und Karnivoren für Blutmahlzeiten zu bevorzugen scheint. Im Mittleren Westen Nordamerikas scheinen *I. cookei* eine überwiegende Rolle als Vektor und mittelgroße Nager und Karnivoren als Wirbeltierwirte zu spielen. Im Nordwesten Nordamerikas dagegen übernimmt *I. spinipalpus* die Rolle als Überträger. Verschiedene kleine und mittelgroße Waldsäuger dienen als Wirte für diese Zeckenart und damit vermutlich auch als natürliche Wirte für Powassan-Virus.

Die Übertragung auf den Menschen scheint bisher ausschließlich durch den Stich von Zecken zu erfolgen. Allerdings war nur in 25 % der menschlichen Erkrankungsfälle ein Zeckenstich erinnerlich, so dass möglicherweise die meisten Infektionen durch die aufgrund ihrer Kleinheit schwerer zu bemerkenden Zeckennymphen übertragen werden. Eine Ausscheidung des Powassan-Virus durch Ziegenmilch von infizierten virämischen Ziegen konnte experimentell nachgewiesen werden. Bisher gibt es keinen dokumentierten Erkrankungsfall durch diesen Übertragungsweg, der in Mittel- und Osteuropa für Epidemien durch das FSME-Virus bekannt ist. Bisher gibt es ebenfalls keine Hinweise für eine Übertragung durch Aerosol im Labor, allerdings ist dieser Übertragungsweg nicht auszuschließen.

Powassan-Virus kommt in Nordamerika und in Sibirien vor. In den USA konnten bisher Powassan-Virus-Isolate in den US-Bundesstaaten Colorado, New York, Massachusetts, Connecticut, Wisconsin und South Dakota gewonnen werden. Es ist daher von einem Vorkommen in weiten Teilen des Nordens der USA auszugehen. Aus Kanada existieren bisher Powassan-Virus-Isolate ausschließlich aus der Provinz Ontario. In Russland konnte das Virus aus der Region Primor'ye im Fernen Osten nachgewiesen werden. Die mögliche weitere Verbreitung dort ist bisher nicht klar (ARTSORB 1988).

5.4. Klinik

Nach einer Inkubationszeit von im Durchschnitt 10 Tagen (7 bis 28 Tage) treten akut Fieber und allgemeine Infektionszeichen auf. Bei 3 von 20 Patienten wurde ein generalisiertes (makuläres) Exanthem beschrieben.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Gleichzeitig treten von Beginn der klinischen Symptomatik neurologische Symptome auf. Ein Prodromalstadium ist nicht bekannt. Bei rund der Hälfte der Patienten treten epileptische Anfälle auf, weiters fokale neurologische Ausfälle (Fazialis-, Schultermuskel-Lähmung, Hemiparese, spastische Hemiplegie). Weiterhin werden spastische Bewegungen der Arme oder Finger, des Kopfes oder von gleichzeitig mehreren verschiedenen Muskelgruppen beschrieben. Ein kleinerer Teil der Patienten klagte über Tremor, ein Patient wies olfaktorische Halluzinationen auf. Ein Drittel der Patienten zeigte Bewusstseinstrübungen bis hin zum Koma. Auch Rigor, Opisthotonus und pathologische Reflexe (Babinski) werden beobachtet.

Bei den meisten Patienten konnte eine absolute und relative Leukozytose nachgewiesen werden. Im Liquor wurden bei allen Patienten erhöhte Zellzahlen gefunden, zu Erkrankungsbeginn eine Leukozytose, die dann in eine Lymphozytose überging. Die Zellzahlen lagen bei bis zu 500 Zellen. Eiweiß und Glukose zeigten dagegen weitgehend normale Werte oder waren nur leicht erhöht.

Insgesamt existieren in den USA bisher Berichte von etwa 20 menschlichen Erkrankungsfällen durch Powassan-Virus (LUBY 1995). In mehr als 80 % dieser Fälle handelt es sich um Kinder oder Jugendliche, die an Meningitis oder Enzephalitis erkrankten. Davon verliefen rund 10 % der Erkrankungsfälle als Meningitis, rund 20 % als Meningoenzephalitis und rund 70 % als Enzephalitis. Bisher starben rund 10 % der Erkrankten akut in den ersten Erkrankungstagen und weitere 10 % im Verlauf von persistierenden neurologischen Schäden bis zu mehrere Jahre nach der akuten Infektion. Subklinische Infektionen scheinen selten vorzukommen, was sich in einer geringen Durchseuchung in der Bevölkerung in endemischen Regionen widerspiegelt. Auch aus Russland wurden einige Berichte von Einzelfällen mit Virusisolation bzw. Antikörper-Nachweis veröffentlicht. Die Zahl der Infektionen scheint noch geringer zu sein als in Nordamerika. Ansonsten entspricht das klinische Bild dem in Nordamerika beschriebenen.

5.5. Diagnostik

In Nordamerika oder im Fernen Osten Russlands sollte bei allen Patienten mit Enzephalitis an eine Powassan-Virus-Infektion gedacht werden. Eine Powassan-Virus-Infektion wird in den meisten Fällen serologisch diagnostiziert. Bisher wurden dazu in erster Linie Hämagglutinationstest oder Komplementbindungsreaktion verwendet. Diese sollten ggf. zu Gunsten modernerer Teste aufgegeben werden. Ein einfaches Verfahren zum Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern stellt die Indirekte Immunfluoreszenz dar. Hierzu kann als Screening auch FSME-Virusantigen verwendet werden. Ebenso kann als Screening ein FSME-ELISA Verwendung finden. Die finale Diagnose sollte jedoch immer durch einen signifikanten Titeranstieg in zwei aufeinander folgenden Seren in einem spezifischen Test gestellt werden. Eine Unterscheidung von Antikörpern gegen das Virus der Russischen Frühsommer-Meningoenzephalitis (sympatrisches Vorkommen beider Viren!) ist nur im Neutralisationstest möglich.

Aus Blut und evtl. auch aus Liquor kann eine Virusanzucht versucht werden. Verlässlich gelingt diese jedoch nur aus Gehirnmaterial im Rahmen von Biopsien von Verstorbenen. Eine Anzucht sollte nur in einem Labor der Sicherheitsstufe S3 versucht werden. Wachstum und Differenzierung können mittels molekularbiologischer Verfahren erfolgen.

5.6. Therapie

Zurzeit gibt es keine ursächliche Therapie der Powassan-Enzephalitis. Patienten sollten während der akuten Erkrankung in einer neurologischen Intensivstation betreut werden. Dort kommen alle modernen Verfahren zur Aufrechterhaltung lebenswichtiger Funktionen zum Einsatz. Über Erfahrungen z.B. zum Einsatz von Kortikosteroiden oder anderen entzündungshemmenden oder ggf. gegen Hirnödeme wirkenden Medikamenten gibt es bisher keinerlei Erfahrungen. Nach Überstehen einer akuten Infektion kommen die modernen Verfahren der Rehabilitation zur Anwendung.

5.7. Prophylaxe

Es gibt keine spezifische Immunprophylaxe gegen Infektionen mit Powassan-Virus. Es ist bisher unklar, ob eine Impfung gegen FSME eine Immunität oder ggf. eine Teilimmunität gegen Powassan-Virus-Infektionen verleiht. Ansonsten bleibt nur die Möglichkeit der Expositionsprophylaxe. Hierzu können in Regionen mit bekanntem Vorkommen langärmlige Kleidung mit Permethrin-Behandlung sowie das Auftragen eines wirksamen Repellens auf unbedeckte Hautpartien zur Anwendung gelangen. Insgesamt erscheint das Risiko einer Powassan-Virus-Infektion in den USA sehr gering. In Russland scheint sie ebenfalls gegenüber dem Risiko einer Russischen Frühsommer-Meningoenzephalitis sehr gering zu sein.

5.8. Zusammenfassung

Powassan-Virus ist der einzige bisher bekannte Vertreter aus der Gruppe der durch Zecken übertragenen Viren (TBE-Gruppe) aus der Familie Flaviviridae in Nordamerika. Weiterhin konnte es im Fernen Osten Russlands nachgewiesen werden. Es wird durch Zecken, in Russland möglicherweise auch durch Stechmücken,

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

auf den Menschen übertragen. Es verursacht eine seltene, aber teilweise sehr schwer verlaufende Meningoenzephalitis mit einer Letalität von bis zu 20 %. Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar. Auch eine Impfung gegen das Powassan-Virus ist nicht erhältlich. Alle Möglichkeiten eines Schutzes umfassen daher in endemischen Regionen expositionsprophylaktische Maßnahmen wie das Tragen langer, imprägnierter Kleidung und den Einsatz von Repellentien.

6. Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber

6.1. Einleitung und Historisches

Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber (CCHF) ist der Name für eine in der Natur durch Zecken übertragene Virusinfektion. Epidemien mit einer entsprechenden Symptomatik wurden in den südöstlichen Landesteilen Russlands seit Jahrhunderten beschrieben. Epidemisch auftretendes CCHF war meist assoziiert mit Kriegsbedingungen. Dabei führten große Nagerpopulationen (nicht abgeerntete Felder während Kriegszeiten) zu einer intensiven Zirkulation des Virus zwischen Zecken und Nagern und dann zum Überspringen der Infektion auf den Menschen. Russische Virologen waren es auch, die im Zweiten Weltkrieg bei Soldaten in den Steppenregionen der westlichen Krim-Halbinsel eine schwere fieberhafte Erkrankung mit Blutungen beschrieben (CHUMAKOV 1947). Nachfolgend konnten sie in Freiwilligen nachweisen, dass es sich um ein filtrierbares Agens (Virus) handelt, das im Blut von erkrankten Personen nachweisbar war. Ein Nachweis gelang ebenfalls in verschiedenen Stadien der Zecke *Hyalomma marginatum*. 1956 wurde im damaligen Belgisch-Kongo ein Virus von einem 13-jährigen Jungen mit einem unklaren, fieberhaften Infekt isoliert (SIMPSON et al. 1967). Ähnliche Infektionen traten auch bei anderen Personen, u.a. auch beim behandelnden belgischen Arzt auf (nosokomiale Infektion) (SIMPSON et al. 1967). Es konnte gezeigt werden, dass es sich um ein von den Virusisolaten der Krim serologisch nicht unterscheidbares Virus handelte. Das Virus erhielt daraufhin den Namen Krim-Kongo-Hämorrhagisches Fieber-Virus (CCHF-Virus). Seit dieser Zeit wird die weite Verbreitung des CCHF zunehmend erkannt. Weiterhin konnte im Verlauf von Erkrankungen immer wieder die schwere, tödlich verlaufende Übertragung von CCHF innerhalb Krankenhäusern (nosokomiale Übertragung) nachgewiesen werden. CCHF-Virus wurde daher als ein Virus der höchsten Sicherheitskategorie (BSL-4) eingruppiert und gilt neben Ebola-/Marburg Fieber und Lassa-Fieber als das gefährlichste hämorrhagische Fieber.

6.2. Erreger

Das CCHF-Virus gehört der Familie Bunyaviridae und der Gattung *Nairovirus* an. Bisher sind mindestens 19 weitere Viren in dieser Gattung enthalten. Die Größe der Viren liegt bei etwa 100 nm Durchmesser. CCHF-Virus weist den typischen Aufbau von Nairoviren auf. In der Lipidmembran sind zwei Glykoproteine (G1, G2) vorhanden. Das Nukleokapsid wird von einem Protein (N-Protein) gebildet. Die Erbinformation liegt in Form von drei RNA-Einzelsträngen mit negativer Polarität vor. Weiterhin sind mindestens zwei Nichtstruktur-Proteine nachweisbar, die vermutlich Aufgaben in der Regulation und Reifung des Virus besitzen. Die Replikation des CCHF-Virus erfolgt im Zytoplasma. Die Viren reifen über den Golgi-Apparat und werden mittels zellulärer Transportmechanismen aus den infizierten Zellen freigesetzt (FAUQUET et al. 2005).

6.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Als Vektoren für CCHF-Virus konnten bisher ausschließlich Schildzecken (Ixodidae) identifiziert werden. Als Überträger können mindestens 15 verschiedene Zeckenarten der Gattungen *Amblyomma*, *Hyalomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Boophilus* und *Ixodes* fungieren. Der Überträger mit der vermutlich größten Bedeutung ist *Hyalomma marginatum*. Diese Zeckenart saugt im Larven- und Nymphenstadium an Kleinsäugern, im Adult-Stadium an größeren Säugetieren (Rinder, Schafe, Ziegen) und auch am Menschen (HOOGSTRAAL 1979). Die Zecken saugen an virämischen Wirbeltieren und nehmen damit das Virus aus dem virushaltigen Blut auf. Das CCHF-Virus vermehrt sich in den Zecken und kann dann wieder über den Speichel auf neue Wirbeltiere oder auch auf den Menschen übertragen werden. Während verschiedene Wirbeltiere als natürliche Wirte dienen können, scheint dies für den Menschen nicht zuzutreffen, da im Blut des Menschen zu wenig Virus nachweisbar ist, um wieder Zecken infizieren zu können.

Neben dieser virämischen Übertragung ist für CCHF-Virus auch eine Übertragung über verschiedene Zeckenstadien (sog. transstadiale Übertragung) und eine Übertragung von Zeckenweibchen auf die Eier (sog. transovarielle Übertragung) nachgewiesen (HOOGSTRAAL 1979). Die Bedeutung dieser Formen der Übertragung in den Zeckenpopulationen ist schwierig abzuschätzen, jedoch scheinen diese Übertragungsmodi innerhalb der Vektorenpopulation sicherstellen zu können, dass immer eine ausreichende Zahl von infizierten Vektoren das Virus übertragen können.

Als Wirtstiere für das CCHF-Virus dient eine ganze Reihe von Wirbeltieren. Ausreichende Virustiter für ei-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

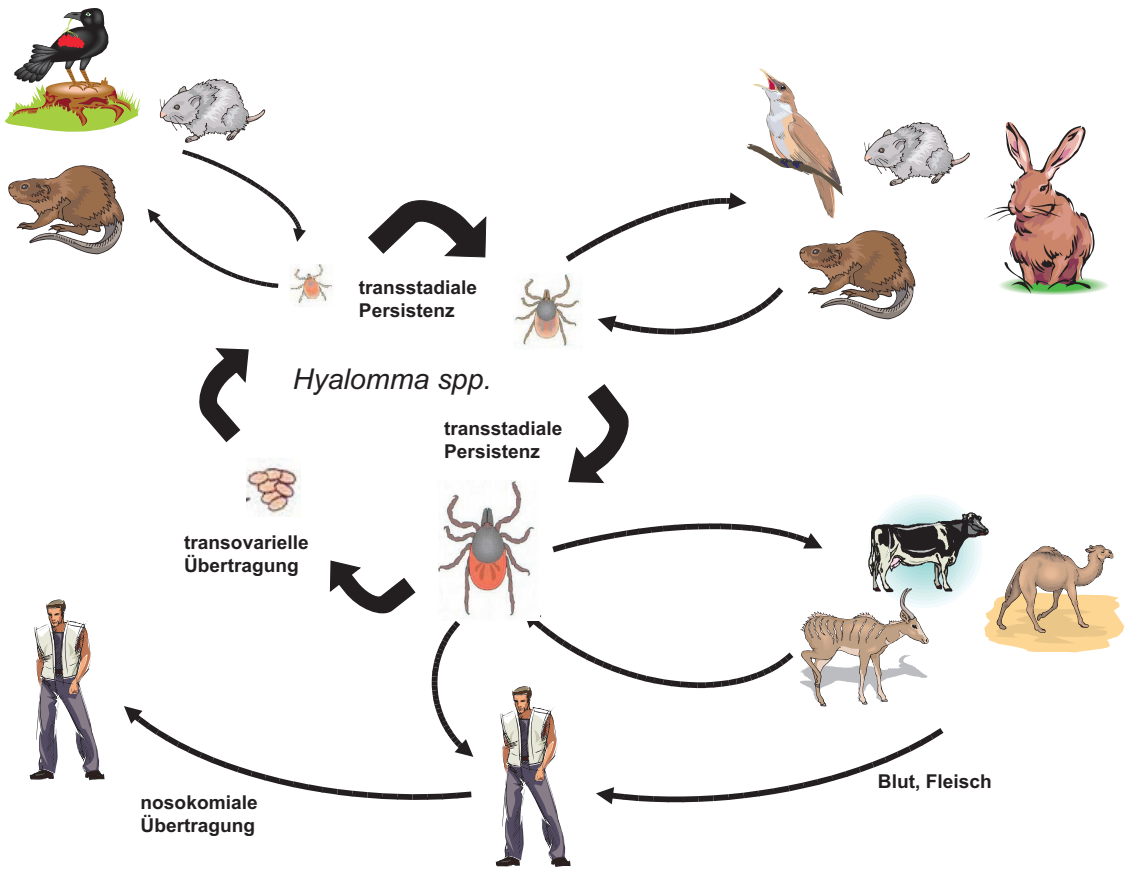

Abb. 8: Übertragungszyklus des Virus des Krim Kongo Hämorrhagischen Fiebers (Original).

ne erneute Zeckeninfektion werden u.a. in Kleinnagern (Mäusen, Hasen), in Insektivoren und in größeren Säugetieren (Antilopen, Rinder, Ziegen, Schafe, Kamele) gebildet (Abb. 8). Größere Haustiere besitzen eine besondere Bedeutung für die Übertragung auf den Menschen. Vogelarten (soweit bisher untersucht) spielen möglicherweise eine Rolle in der Verbreitung von mit CCHF-Virus infizierten Zecken in neue Gebiete, können jedoch selbst nicht zur Viruszirkulation beitragen (HOOGSTRAAL 1979). Der Mensch spielt als Wirt für das Virus keine Rolle.

Auf den Menschen kann CCHF-Virus auf verschiedene Weise übertragen werden.

Übertragung durch infizierte Zecken und Haustiere: Die Übertragung erfolgt durch blutsaugende Zecken oder durch Kontakt mit infizierten Zecken (z.B. Zerdrücken infizierter Zecken mit den Fingern). In infizierten Haus- und Wildtieren kann CCHF-Virus in hohen Konzentrationen im Blut und in verschiedenen Organen (Leber, Nieren, Milz, Lymphknoten) nachgewiesen werden (HOOGSTRAAL 1979). Der direkte Kontakt mit Blut oder mit den Organen von infizierten Tieren kann zur Übertragung des CCHF auf den Menschen führen.

Nosokomiale Infektion: Sie findet dann statt, wenn medizinisches Personal oder auch Patienten direkten Kontakt mit Blut (Kontakt mit verletzter Haut) hat. Auch für Laborarbeiter besteht ein erhebliches Infektionsrisiko. Alle Blutuntersuchungen (inkl. Blutabnahmen, Untersuchungen mit Gefahr einer Blutung) sollten daher nur unter entsprechenden Sicherheitsbedingungen durchgeführt werden.

CCHF-Virus ist als das von Zecken übertragene Virus mit dem größten Verbreitungsgebiet bekannt. In Europa wurde CCHF-Virus in Russland, Bulgarien, Griechenland, Türkei, Ungarn, Serbien, Montenegro, Kroatien, Albanien und in Portugal nachgewiesen. In Asien zählen Kasachstan, Tadschikistan, Usbekistan, Kuwait, Dubai, Iran, Irak, Pakistan, Afghanistan, Indien und China zu den Verbreitungsländern. In Afrika wurden das CCHF-Virus bzw. Antikörper gegen das Virus in Ägypten, Äthiopien, Eritrea, Sudan, Mauretanien, Senegal, Burkina Faso, Benin, Nigeria, Zentralafrikanische Republik, Volksrepublik Kongo, Demokratische Republik Kongo, Kenia, Uganda, Tansania, Simbabwe, Namibia, Südafrika und in Madagaskar entdeckt (Abb. 9; HOOGSTRAAL 1979).

CCHF tritt beim Menschen entweder sporadisch oder in kleinen Epidemien auf. Sporadische Erkrankun-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

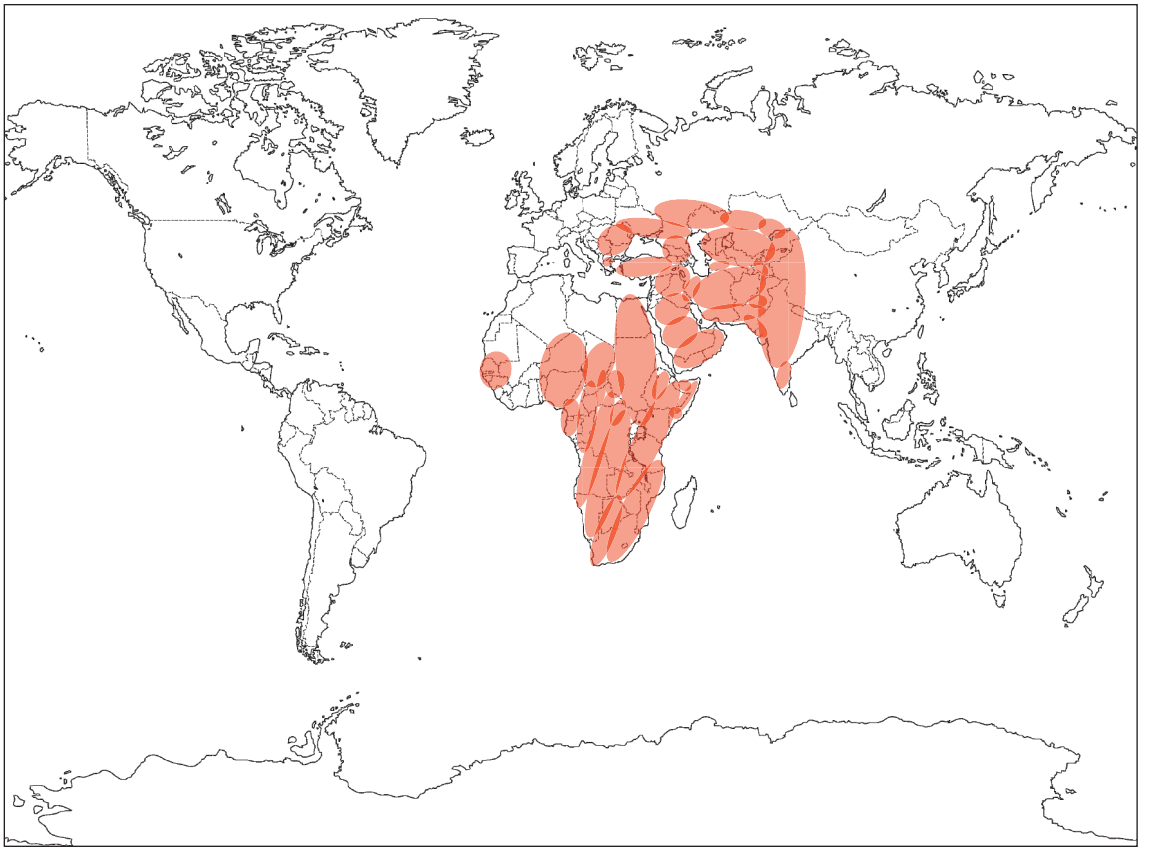

Abb. 9: Bekanntes Verbreitungsgebiet des Krim-Kongo-Hämorrhagischen Fieber-Virus.

gen treten auf, wenn (häufig z.B.) Land-/Farm-/Waldarbeiter mit Zecken in Kontakt kommen oder wenn virämische Tiere geschlachtet werden und dadurch direkter Kontakt mit virushaltigem Blut entsteht. Im Falle schlechter sozialer Bedingungen werden Nahrung und Brennholz vermehrt in Wäldern gesucht, Nutztiere werden vermehrt geschlachtet. Damit ergibt sich ein erhöhter potentieller Kontakt mit infizierten Zecken bzw. mit infizierten Tieren. Dies führt zu einzelnen Fällen oder zu familiären Ausbrüchen. Gelangt ein Patient ohne Diagnose in ärztliche Behandlung, kann über Blut und bluthaltige Sekrete medizinisches Personal infiziert werden (nosokomiale Infektionen). Dadurch treten einzelne Erkrankungsfälle oder kleinere Epidemien in anderen medizinischen Bereichen auf.

6.4. Klinik

Die Inkubationszeit des CCHF liegt bei 2 bis 7 Tagen, im Mittel beträgt sie 5 Tage. Die Inkubationszeit ist ist bei Infektionen nach Zeckenstichen im Mittel länger als bei nosokomial erworbenen Infektionen, vermutlich als Ausdruck der im letzteren Fall höheren aufgenommenen Virusmenge. Der Beginn der Erkrankung erfolgt meist sehr akut mit hohem Fieber, Schüttelfrost und Allgemeinsymptomatik (Muskel-, Gelenks-, Rücken- und Kopfschmerzen). Augenschmerzen und Lichtscheu treten häufig auf. Bei einem Teil der Patienten treten schon in diesem frühen Stadium Bewusstseins- oder Verhaltensänderungen (Eintrübung bis hin zum Koma, Aggressivität) auf. In der körperlichen Untersuchung fallen Zeichen eines Allgemeininfekts auf (geröteter Kopf, Hals und Oberkörper, Konjunktivitis und häufig geröteter und ödematös geschwollener Gaumen und Rachen). Meist liegen deutliche Zeichen einer Leberfunktionsbeeinträchtigung (Hepatitis) vor (WATTS et al. 1988).

Ein Teil der Infektionen verläuft über 7 bis 10 Tage als unspezifischer Virusinfekt, ohne dass hämorrhagische Manifestationen auftreten. Bei einem weiteren Teil wird auch ein biphasischer Verlauf beobachtet. Nach einer ersten Phase des unspezifischen Allgemeininfekts kommt es zu einer 1- bis 2-tägigen Besserung. Darauf wird ein erneuter Fieberanstieg beobachtet, bei dem mit zunehmender Dauer hämorrhagische Symptome auftreten. Neben Nasenbluten, Blutungen im Gastrointestinaltrakt (Hämatemesis, Meläna), im Urogenitaltrakt (Makro-, Mikrohämaturie) oder Nachbluten aus Punktionsstellen sind in schweren klinischen Erkrankungen Ecchymosen (flächenhafte Hautblutungen) in diesem Ausmaß bei CCHF besonders charakteristisch (Abb. 10). Die Dauer der zweiten Erkrankungsphase liegt bei 5 bis 15 Tagen. Die Letalität hämorrhagischer Erkrankungsformen liegt zwischen 30 und 60 %. Infektionen durch Zecken verlaufen tendenziell milder als Infektionen durch infektiöses Patientenmaterial. Bei Überlebenden kommt es zu einem meist plötzlichen

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Stopp der Blutungen zwischen dem 7. und 20. Erkrankungstag. Die Rekonvaleszenz ist lange (meist 2 bis 4 Monate), es werden üblicherweise keine bleibenden Spätschäden beobachtet.

Eine seltene Form der Symptomatik ist die sog. perakute Verlaufsform. Hier treten am 2. bis 3. Erkrankungstag hämorrhagische Symptome mit den beschriebenen Blutungen und zusätzlich blutigen Blasen in den Schleimhäuten des Mundes auf. In diesen Fällen wird häufig ein akuter Kreislaufschock beschrieben, mit Niereninsuffizienz, ZNS-Blutungen, Myokardinfarkten und Einblutungen in die Nebennieren. Diese perakuten Verlaufsformen weisen eine hohe Letalität auf (SWANEPOEL 1995).

6.5. Diagnostik

Die Diagnose eines CCHF kann durch den direkten Nachweis des Virus im menschlichen Körper oder durch den Nachweis der auf die Infektion gebildeten Antikörper gestellt werden.

Für den Nachweis des Virus stehen zur Verfügung die Viruskultur, der Antigen-Nachweis, der immunhistochemische Nachweis und der molekularbiologische Nachweis.

Das klassische Nachweisverfahren ist die Viruskultur. Dazu kann der diagnostische Tierversuch (intrazerebrale Inokulation von Babymäusen) oder die Zellkultur (CER-Zellen) verwendet werden. Die Identifizierung erfolgt dann mittels monoklonaler Antikörper oder durch molekularbiologische Verfahren (PCR). Die Kultur dauert Tage bis Wochen und muss unter hohen Sicherheitsbedingungen durchgeführt werden, da mit infektiösem Virus gearbeitet wird. Damit ist dieses Verfahren nicht für die Routinediagnostik geeignet und darf nur von spezialisierten Hochsicherheitslaboratorien (BSL-4) durchgeführt werden (SHEPHERD et al. 1986).

Der Nachweis viraler Nukleinsäure mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) ist mittlerweile aufgrund der Sensitivität die Technik der Wahl zum Nachweis von CCHF-Virus. Die RT-PCR kann mit Blut und mit verschiedenen Geweben (Leber, Lymphknoten, Niere) durchgeführt werden. Zur Durchführung kann inaktiviertes (56°C, 30 Minuten) Blut/Plasma oder fixiertes Gewebe (Formalin) verwendet werden, wodurch die Infektionsgefahr für den Untersuchenden deutlich vermindert wird. Die RT-PCR kann innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden (CEVIK et al. 2007).

Zum Antigennachweis des CCHF-Virus kann ein herkömmliches ELISA-System mit monoklonalen Antikörpern als Fang-Antikörper verwendet werden. Als Untersuchungsmaterial sind Plasma oder Gewebe (Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten) geeignet.

Abb. 10: Charakteristische flächenhafte Hautblutungen (Ecchymosen) bei CCHF (Original).

Immunhistochemische Nachweisverfahren sind geeignet, virale Antigene in unterschiedlichen Geweben (Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten) nachzuweisen. Dazu werden die Antigene in fixierten Gewebeschnitten mittels monoklonaler markierter Antikörper nachgewiesen. Auch Leber-Tupfpräparate sind geeignet. Dieses Verfahren findet in erster Linie seine Anwendung zum postmortalen Nachweis von viralen Antigenen.

Neben dem Nachweis von Virus oder dessen Bestandteilen kann die Diagnose des CCHF durch den Nachweis von Antikörpern gestellt werden. Hierzu stehen die klassischen Antikörper-Nachweisverfahren (ELISA, Indirekte Immunfluoreszenz, Neutralisationstest) in Speziallaboratorien zur Verfügung. Antikörper sind üblicherweise ab dem 5. bis 7. Tag der Erkrankung nachweisbar. Bei perakuten Verlaufsformen werden keine Antikörper gebildet. Die einzige Möglichkeit der Diagnostik besteht in diesen Fällen im Nachweis des Virus oder seiner Bestandteile (SHEPHERD et al. 1989).

6.6. Therapie

Wichtigstes therapeutisches Ziel bei CCHF-Erkrankungen ist die Aufrechterhaltung der lebenswichtigen Funktionen. Dies macht eine Betreuung unter intensivmedizinischen Bedingungen in einem Hochsicherheitsbereich notwendig. Mittlerweile existieren Berichte, dass Ribavirin in oraler oder intravenöser Verabreichung den Verlauf des CCHF positiv beeinflussen kann (ERGÖNÜL et al. 2004). Vergleichende Studien zur Wirksamkeit von Ribavirin bei CCHF sind bisher nicht verfügbar. Allerdings sollte bei jedem Verdacht auf CCHF möglichst rasch Ribavirin, wenn möglich intravenös, verabreicht werden. Die früher in manchen Län-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

dern geübte Praxis der Verabreichung von inaktiviertem Immunserum von Patienten, die die Erkrankung überstanden haben, wird heute nicht mehr durchgeführt.

6.7. Prophylaxe

In Bulgarien wurde ein Impfstoff gegen CCHF entwickelt, der auch heute noch Verwendung findet. Er wird aus Mäusehirn hergestellt. Über die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Impfstoffe liegen keine verlässlichen Daten vor (VASILENKO 1973). Zur Möglichkeit und Wirksamkeit einer präexpositionellen Immunprophylaxe existieren keinerlei Daten. Auch in Russland wurde ein Impfstoff entwickelt und an Probanden erprobt (TKACHENKO 1970). Damit besteht als einzige Möglichkeit des Schutzes die Durchführung von Maßnahmen der persönlichen Expositionsprophylaxe. Diese umfassen den Schutz vor Zecken in endemischen Regionen mittels (Permethrin-)imprägnierter langer Kleidung und dem Absuchen auf Zecken nach Aufenthalten im Freien und möglichem Kontakt mit Zecken. Weiterhin sollte kein direkter Hautkontakt mit potenziell infizierten Tieren (Wildtiere, Haustiere), insbesondere deren Blut und inneren Organen, ohne entsprechenden Kontaktschutz vorgenommen werden. Auch der direkte Kontakt mit Zecken (z.B. das Entfernen und Zerquetschen mit bloßen Fingern) kann zu einer Infektion führen und sollte daher unterlassen werden. CCHF zählt zu den nosokomial übertragenen hämorrhagischen Fiebern. Im Falle eines Kontakts mit potentiell infektiösem Material sollte unverzüglich eine Chemoprophylaxe mit Ribavirin über 10 bis 14 Tage eingeleitet werden.

6.8. Zusammenfassung

CCHF ist ein durch Zecken übertragenes virales hämorrhagisches Fieber. Es kann auch durch Blut und bluthaltige Sekrete von Patienten übertragen werden (nosokomiale Übertragung). CCHF kommt in weiten Teilen Afrikas, Vorder- und Mittelasiens und Südosteuropas vor. Klinisch manifestiert sich die Infektion als schwer verlaufendes hämorrhagisches Fieber mit einer Letalität bis zu 30 %. Therapeutisch und postexpositionell kommt Ribavirin zum Einsatz. Es existiert keine allgemein verfügbare oder zugelassene CCHF-Impfung. Zum Schutz vor CCHF sollte in den endemischen Verbreitungsgebieten jeder direkte Kontakt mit Zecken vermieden werden.

7. Colorado-Zeckenstichfieber

7.1. Einleitung und Historie

Fieberhafte Erkrankungen im nordamerikanischen Felsengebirge wurden seit Beginn der intensiveren Erkundung dieser ökologischen Zone durch den Menschen etwa seit der Mitte des 19. Jahrhunderts immer wieder beschrieben. Dabei wurden diese Erkrankungen allgemein als „Felsenfieber“ oder „Bergfieber“ bezeichnet, eine Unterscheidung einzelner Krankheiten fand nicht statt. Bei der näheren Beschreibung von Krankheitsbildern kam den Militärärzten eine besondere Rolle zu. Ihnen fiel ab 1870 auf, dass es Patienten mit Infektionen mit schwerem Verlauf und immer wieder tödlichem Ausgang, aber auch milder verlaufende fieberhafte Erkrankungen gab. Schon ab 1880 wurden von verschiedenen Ärzten mehrere Ursachen angenommen, ohne diese jedoch nachweisen zu können. 1906 wurde eine nichtexanthematöse Erkrankung beschrieben, die von kurzer Dauer war und relativ mild verlief. Hier wurde erstmalig die Unterscheidung zum ebenfalls im selben Zeitraum (1907) beschriebenen Rocky Mountain-Fleckfieber (Erreger: *Rickettsia rickettsii*) gemacht. Die unterschiedlichen Verläufe blieben weiterhin weitgehend unbeachtet, bis 1926 die erste klinisch detaillierte Beschreibung gegeben wurde. Noch bis in die 1940er Jahre wurde diese Infektion als eine gutartige Variante des Rocky Mountain-Fleckfiebers angesehen (BOWEN 1989). Erst 1948 konnte ein neues Virus aus Zecken isoliert werden und nachfolgend als Erreger der dann als „Colorado Tick Fever“ = CTF (deutsch: Colorado-Zeckenbissfieber, richtiger: Colorado-Zeckenstichfieber) bezeichneten Erkrankung identifiziert werden. Nachfolgende ökologische Studien zeigten, dass es sich um ein durch Zecken übertragenes Virus mit einer Reihe von Nagetieren als natürlichen Wirten handelte. Weiter konnten ab Mitte der 1950er Jahre auch erste schwer verlaufende und auch tödlich verlaufende Erkrankungen des Colorado-Zeckenstichfiebers diagnostiziert werden. Erst Ende der 1970er Jahre konnten die genauere Virusstruktur und einige weitere ungewöhnliche Eigenschaften des Virus aufgeklärt werden.

Im Jahr 1976 konnte aus Zecken (*Ixodes ricinus*) in Südwestdeutschland ein bis dahin völlig unbekanntes Virus isoliert werden. Weitergehende Studien zeigten, dass es sich um ein serologisch verwandtes Virus des ausschließlich auf den nordamerikanischen Kontinent beschränkten Colorado-Zeckstichfieber-Virus handelte. Das Virus erhielt nach dem Ort seiner Erstisolierung den Namen Eyach-Virus (RHESE-KÜPPER et al. 1976). 1984 konnte ein ähnliches Isolat nochmals aus *I. ricinus* und *I. ventalloi* in Frankreich gewonnen werden (CHASTEL et al. 1984).

7.2. Erreger

Der Erreger des Colorado-Zeckenstichfiebers wurde lange Zeit in die Gattung *Orbivirus* aus der Familie Reoviridae gestellt. Dabei handelt es sich um ein Virus mit einer segmentierten doppelsträngigen RNA als geneti-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

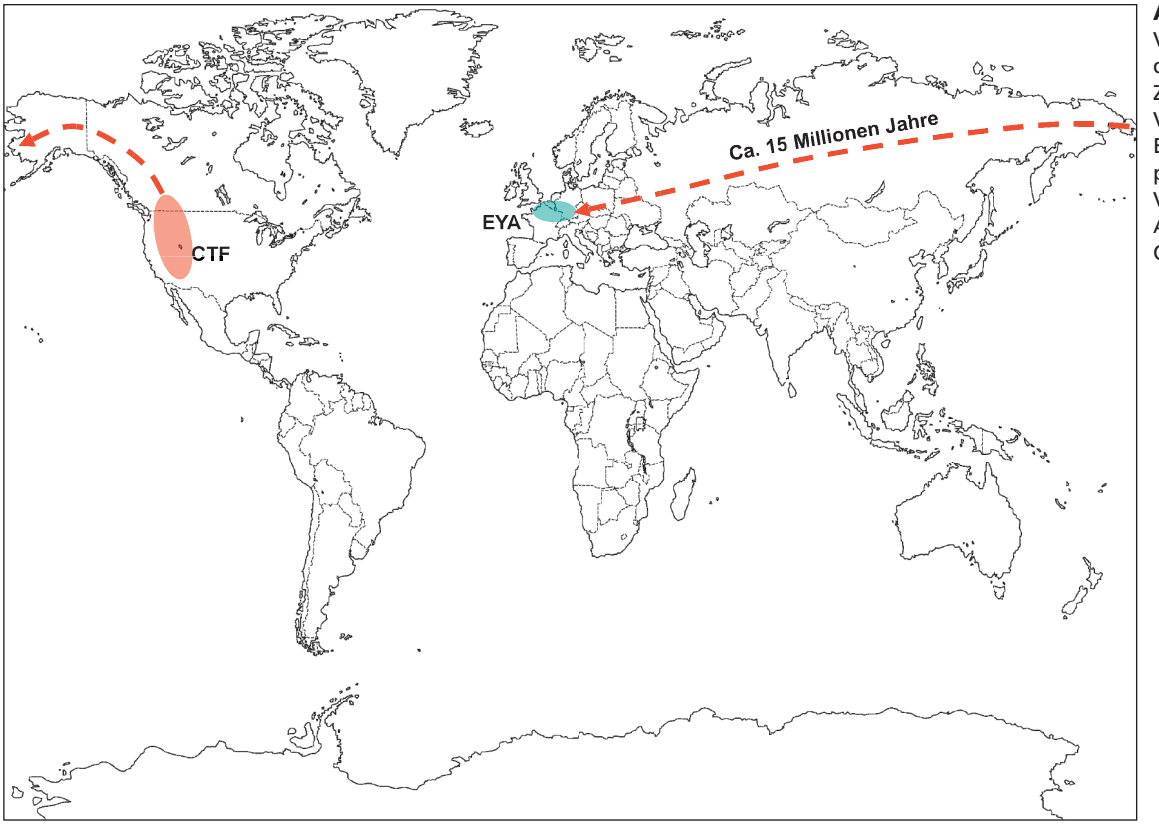

Abb. 11: Verbreitungsgebiet des Colorado-Zeckenstichfieber-Virus (CTF) und des Eyach-Virus (EYA) und postulierter Verbreitungsweg von Amerika nach Ostasien (Original).

schem Material. Während alle anderen bekannten Orbiviren über 10 Segmente verfügen, konnten beim Colorado-Zeckenstichfieber-Virus 12 Segmente nachgewiesen werden. Mit der Verfügbarkeit weiterer, vor allem molekularbiologischer Daten wurde für Colorado-Zeckenstichfieber-Virus, für Eyach-Virus und für einige weitere, nahe verwandte Virusiolate die Gattung „*Coltivirus*" (**Col**orado **t**ick) gebildet. Diese Gattung in der Familie Reoviridae umfasst zurzeit 2 Arten, das Colorado-Zeckenstichfieber-Virus mit seinen beiden bekannten Subtypen, dem Colorado-Subtyp und dem California-Subtyp, und als zweite Spezies das Eyach-Virus (FAUQUET et al. 2005).

Coltiviren sind unbehüllte Viren mit einem Durchmesser von 60 bis 80 nm. Wie alle bekannten Mitglieder der Familie Reoviridae besitzen sie zwei Proteinhüllen (inner core und outer core). Das Genom besteht aus 12 Segmenten doppelsträngiger RNA (dsRNA) mit einer Größe von 4350 Basenpaaren (Segment 1) bis zu 675 Basenpaaren (Segment 12). Die Gesamtgröße des Genoms liegt bei rund 29.000 Basenpaaren. Damit handelt es sich um das humanpathogene RNA-Virus mit dem größten bekannten Genom. Jedes einzelne dsRNA-Segment kodiert ein einzelnes Protein, so dass im Verlauf der Virusreplikation insgesamt 12 Proteine gebildet werden (ATTOUI et al. 1998).

Colorado-Zeckenstichfieber-Virus und Eyach-Virus unterscheiden sich erheblich voneinander. Nach den verfügbaren Daten beträgt die Sequenzhomologie der einzelnen dsRNA-Fragmente zwischen 55 und 86 %. Einzelne Isolate der beiden Viren unterscheiden sich untereinander jedoch nur in weniger als 8 %. Berechnungen zeigen, dass sich die Differenzierung der beiden Viren bereits im Oligozän, vor rund 30 Millionen Jahren vollzogen hat, vermutlich mit der Einwanderung von Vorfahren der heutigen Lagomorphen aus dem nordamerikanischen Kontinent nach Eurasien (Abb. 11; ATTOUI et al. 1998).

7.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen,

Das Colorado-Zeckenstichfieber-Virus wird in der Natur von Zecken übertragen. Wichtigste Zeckenart scheint nach der Zahl der Isolate aus Naturherden die Rocky Mountain-Waldzecke (*Dermacentor andersoni)* zu sein. Einzelne Virusisolate konnten jedoch auch von anderen Zeckenarten gewonnen werden, so u. a. von *Otobius lagophilus*, *Dermacentor occidentalis D. parumapertus*, *Haemaphysalis leporipalustris*, *Ixodes spinipalpus* und *I. scultus*. Die ökologische Bedeutung der genannten Spezies ist jedoch zweifelhaft, da die meisten Zecken direkt von Nagetieren abgesammelt wurden und der Nachweis des Virus vielleicht nur auf gesaugtes virushaltiges Blut zurückzuführen ist. Allerdings wurden Infektionen auch außerhalb des bekannten Verbreitungsgebiets von *Dermacentor andersoni* beschrieben, so dass offenbar unter

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

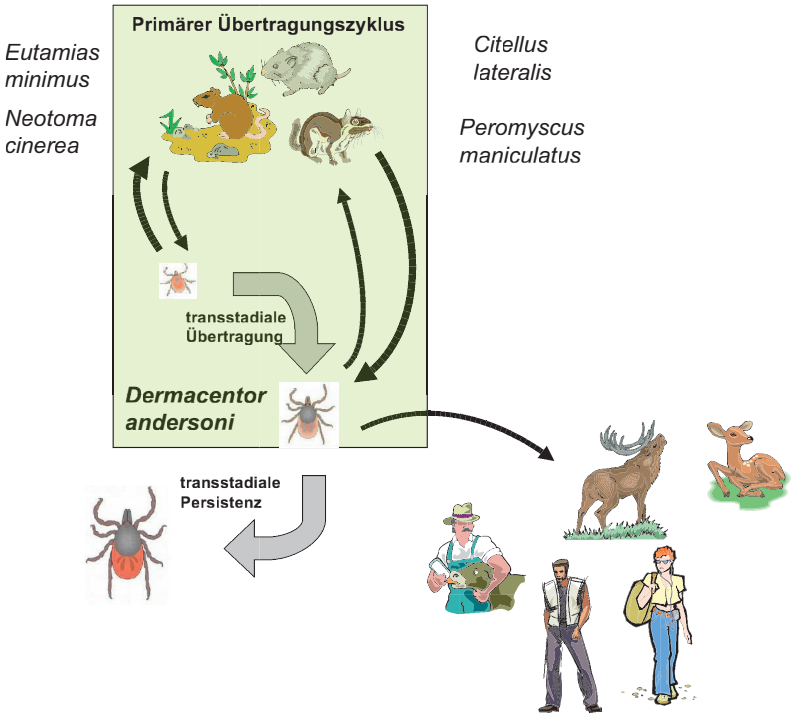

Abb. 12: Übertragungszyklus des Colorado-Zeckenstichfieber-Virus.

entsprechenden ökologischen Bedingungen auch andere Zeckenarten als Vektoren fungieren können. Colorado-Zeckenstichfieber-Virus kann im Labor auch in Stechmücken-Zellkulturen kultiviert werden. Bisher gibt es jedoch keine Hinweise, dass Stechmücken im Übertragungszyklus eine Rolle spielen (EMMONS 1988).

Der Hauptüberträger, *D. andersoni*, besitzt ein großes Wirtsspektrum. Abhängig vom Entwicklungsstadium der Zecke werden unterschiedliche Wildtiere – vom Kleinnager (Larve) bis zum Hirsch (Adulte) – befallen und als Blutquelle genutzt. Untersuchungen der Wirte zeigen, dass Colorado-Zeckenstichfieber-Virus vor allem durch Zeckennymphen auf Wildnager verschiedener Familien, Gattungen und Spezies übertragen wird. Der Zyklus wird aufrechterhalten durch die gleichzeitige Blutmahlzeit von infizierten Nymphen und nicht infizierten Larven am selben Nagetier. Damit wird immer eine ausreichende Zahl von Larven neu infiziert. Durch transstadiale Persistenz können als Larven infizierte Zecken das Virus als Nymphen wiederum übertragen. Adulte Zecken scheinen nur eine geringe Rolle in der Aufrechterhaltung des Zyklus zu spielen, da sie vor allem an großen Waldtieren (und auch am Menschen Blut saugen, die für die Aufrechterhaltung aufgrund der kurzen und niedrigen Virämie keine oder nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen (EMMONS 1988).

Als Virusreservoir-Wirte kommen verschiedene Nager in Frage. Im gesamten bekannten Verbreitungsgebiet des Colorado-Zeckenstichfiebers wird das Goldmantel-Erdhörnchen (*Citellus lateralis*) nachgewiesen, das insbesondere für die Zeckenlarven ein wichtiger Wirt zu sein scheint. In einem Naturherd in Montana scheinen daneben auch die Hirschmaus (*Peromyscus maniculatus*) und die Buschschwänzige Waldratte (*Neotoma cinerea*) eine Rolle zu spielen. Im Rocky Mountain-Nationalpark konnte die Bedeutung des nordamerikanischen Kleinen Streifenhörnchens (*Eutamias minimus*) aufgezeigt werden (Abb. 12). Diese Spezies war dort am stärksten mit Zeckenlarven und -nymphen besiedelt. Rund ein Fünftel der untersuchten Hörnchen war Virusträger. Die Nagetiere entwickeln eine lang andauernde Virämie. Diese ist hervorgerufen durch die Eigenschaft des Colorado-Zeckenstichfieber-Virus, sich in Erythrozyten-Vorstufen zu replizieren. Das Virus kann damit in reifen Erythrozyten über deren gesamte Lebensdauer persistieren und somit Zecken in einer hohen Zahl infizieren.

Die Bedeutung größerer Waldtiere, u.a. Stachelschweine, Murmeltiere, Rehe, Hirsche und Kojoten, wird für die Aufrechterhaltung des Virus als gering eingeschätzt. Jedoch dienen sie als Wirte v.a. für adulte Zecken und spielen daher eine wichtige Rolle für die Größe der Zeckenpopulationen und auch für die Ausbreitung von Zecken innerhalb eines Naturherds.

Das bekannte Vorkommen von Colorado-Zeckenstichfieber beschränkt sich ausschließlich auf Teile des nordamerikanischen Felsengebirges und einen Teil Kaliforniens. Das Virus wird in Regionen in einer Höhe zwischen 1.400 m und 3.500 m nachgewiesen. Bisher konnte Virus in Kanada in den Provinzen Alberta und British Columbia und in den USA in den Bundesstaaten Colorado, Montana, Utah, Idaho, Nevada, Wyoming, (Ost-)Kalifornien, (Ost-)Washington, (Ost-)Oregon, (Nord-)New Mexico und (West-)Süd-Dakota nachgewiesen werden. Direkte oder indirekte (serologische) Nachweise für ein Vorhandensein des Virus existieren für Teile in Nordwest.-Kalifornien und Ontario. Die Bedeutung dieser Daten für die Verbreitung des Virus ist bisher weitgehend unklar (EMMONS 1988).

Auf den Menschen wird das Colorado-Zeckenstichfieber-Virus vor allem durch Zeckenstiche übertragen. Dies ist jedoch nicht der einzige Übertragungsweg. Das Colorado-Zeckenstichfieber-Virus kann, wie erwähnt, Vorstufen von Erythrozyten im Knochenmark infizieren und über die gesamte Lebensdauer des sich daraus entwickelnden Erythrozyten infektiös bleiben. Es wurden menschliche Erkrankungsfälle beschrieben, die auf Bluttransfusionen von Patienten, die Wochen vorher an einem Colorado-Zeckenstichfieber erkrankt waren, zurückgeführt werden könnten.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

7.4. Klinik

Die Inkubationszeit des Colorado-Zeckenstichfiebers wird mit durchschnittlich 4 Tagen angegeben, mit Extremen von 2 bis 14 Tagen. Der Beginn ist plötzlich, mit Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und Muskel- und Gelenksschmerzen. Mehr als die Hälfte der Patienten klagt weiters über retroorbitale Schmerzen, Photophobie, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Schüttelfrost und Halsschmerzen. Bei einem kleineren Teil der Patienten bestehen auch Durchfall, ein Exanthem am Körperstamm, Konjunktivitis, Lymphadenopathie oder Hepatosplenomegalie (GOODPASTURE et al. 1978).

Bei einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten zeigt die Erkrankung einen biphasischen Verlauf. Dabei normalisiert sich die Körpertemperatur nach 3 bis 5 Tagen; nach 1 bis 3 Tagen kommt es zum erneuten Anstieg der Temperatur und weiteren Symptomen. Häufig ist die zweite Phase der Erkrankung schwerer verlaufend als die erste Phase. Insbesondere bei erwachsenen Patienten im Alter von mehr als 30 Jahren werden häufig protrahierte Phasen der Rekonvaleszenz beschrieben, die bis zu mehrere Wochen dauern können. Üblicherweise verläuft das Colorado-Zeckenstichfieber als gutartige Erkrankung. Allerdings können in seltenen Fällen Komplikationen auftreten, die selten auch zum Tod des Patienten führen können. Dazu zählen Meningitis und Enzephalitis, die insbesondere bei Kleinkindern und Kindern beschrieben werden. Weiterhin werden selten Perikarditis, Myokarditis und Orchitis beschrieben. Einzelne Fälle von disseminierter intravaskulärer Gerinnung (DIC) oder einem Krankheitsbild ähnlich einem akuten rheumatischen Fieber treten bei Kindern auf. Die DIC führte mindestens bei vier Kindern zu einer tödlich verlaufenden gastrointestinalen Blutung. Insgesamt liegt die Letalität des Colorado-Zeckenstichfiebers bei < 1 %. Bleibende Residuen sind extrem selten und wurden vereinzelt bei Patienten mit enzephalitischen Verlaufsformen registriert (Muskellähmung) (GOODPASTURE et al. 1978).

Colorado-Zeckenstichfieber-Virus kann das Knochenmark und hier insbesondere Vorläuferzellen von Erythrozyten infizieren (OSHIRO et al. 1978). Während der akuten Erkrankungsphase zeigen sich daher deutliche Veränderungen im Blutbild. Zu Beginn der Erkrankung bestehen eine Leukozytopenie (2.000-3.000 Leukozyten/µl) und eine Thrombozytopenie mit 20.000-60.000 Thrombozyten/µl. Dabei zeigt sich anfangs eine relative Zunahme der Polymorphkernigen. Etwa ab der dritten Erkrankungswoche wird reaktiv eine Leukozytose gemessen.

Das in Frankreich und Deutschland nachgewiesene Eyach-Virus konnte bisher nicht sicher mit einer menschlichen Erkrankung assoziiert werden. Untersuchungen aus der Mitte der 1980er Jahre zeigten eine erhöhte Antikörper-Prävalenz bei Patienten mit Meningoenzephalitis. Der abschließende Beweis einer ursächlichen Beteiligung des Eyach-Virus an dieser Symptomatik steht bisher jedoch aus.

7.5. Diagnostik

Die Diagnose des Colorado-Zeckenstichfiebers wird entweder durch den Nachweis des Virus im Blut oder durch den Nachweis von Antikörpern geführt. Virus lässt sich im Blut während der ersten 7 bis 10 Erkrankungstage nachweisen. In dieser Zeit ist die Viruskultur aus Plasma in der Zellkultur Erfolg versprechend. Ab dem 10. Erkrankungstag lässt sich das Virus weiterhin in Erythrozyten nachweisen. Dies gelingt durch die Kultur oder den Antigennachweis mittels Immunfluoreszenz. Auch molekularbiologische Verfahren können mittlerweile zum Virusnachweis sowohl im Plasma als auch in den Erythrozyten Anwendung finden.

Der Nachweis von Antikörpern gelingt ab dem 8. Erkrankungstag. Zur Anwendung gelangt insbesondere das Verfahren der indirekten Immunfluoreszenz, wobei sowohl IgM- als auch IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Die Antikörper erreichen schon nach kurzer Zeit, nach der 3. Erkrankungswoche ein Maximum und fallen danach langsam wieder ab (EMMONS et al. 1969).

7.6. Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie des Colorado-Zeckenstichfiebers. Alle medizinischen Maßnahmen beschränken sich damit auf eine supportive und symptomorientierte Therapie. Fiebersenkende und schmerzlindernde Medikamente sollten insbesondere bei Kindern möglichst keine gerinnungshemmenden Eigenschaften aufweisen, um das Risiko einer DIC nicht zu vergrößern. Patienten mit DIC oder Meningoenzephalitis sollten intensivmedizinisch betreut werden.

7.7. Prophylaxe

Es gibt keine spezifische Impfung gegen das Colorado-Zeckenstichfieber. Aufgrund der insgesamt geringen medizinischen Bedeutung ist die Entwicklung einer solchen auch nicht zu erwarten. Die verfügbaren Maßnahmen beschränken sich daher ausschließlich auf expositionsprophylaktische Empfehlungen. In den genannten endemischen Regionen sollten Personen mit Aktivitäten in der Natur und insbesondere mit einem Kontaktrisiko mit Zecken lange, mit einem Kontaktinsektizid imprägnierte Kleidung tragen. Nicht bedeckte Hautpartien sollten mit einem wirksamen Repellens behandelt werden. Wichtig ist, dass vor allem Reisende in Endemiegebiete aufmerksam gemacht werden. Bei fieberhaf-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Abb. 13: Taiga-Wald in der Nähe von Kemerovo, Kemerovo Oblast, West-Sibirien, Russland. Naturherd-Region des Kemerovo-Virus und des Virus der Russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis (TBE-Virus, Sibirischer Subtyp) (Original).

ten Erkrankungen nach einem Aufenthalt in Endemieregionen sollte ein Colorado-Zeckenstichfieber virologisch ausgeschlossen werden.

7.8. Zusammenfassung

Colorado-Zeckenstichfieber ist eine im Felsengebirge Nordamerikas in Höhen von 1.400 bis 3.500 m übertragene Erkrankung. Die Infektion wird von einem Virus der Gattung Coltivirus aus der Familie Reoviridae verursacht. Hauptüberträger des Virus ist die Rocky Mountain-Waldzecke, *Dermacentor andersoni*. Im natürlichen Übertragungszyklus spielen vor allem Kleinnager als Wirte eine Rolle. Die Infektion manifestiert sich als Erkrankung mit grippeähnlicher Symptomatik. Todesfälle sind selten, wurden jedoch bei Kleinkindern beschrieben. Es ist weder eine spezifische Therapie noch eine Impfung verfügbar. Einzige Möglichkeit eines Schutzes besteht in der Einhaltung der Maßnahmen der Expositionsprophylaxe.

8. Orbivirus- und Seadornavirus-Infektionen

8.1. Kemerovo-Virus

Das Kemerovo-Virus wurde im Jahr 1962 bei Patienten mit Meningoenzephalitis aus dem Liquor isoliert. Das Virus erhielt seinen Namen nach der Stadt bzw. Region Kemerovo in West-Sibirien, dem Ort des Erstnachweises (CHUMAKOV et al. 1963). Das Virus wird in die Gattung *Orbivirus* der Familie Reoviridae gestellt. Dort bildet es mit 34 anderen Viren den so genannten Great Island-Serokomplex. Es handelt sich um ein unbehülltes Virus mit 10 Segmenten doppelsträngiger RNA als Genom (FAUQUET et al. 2005).

Kemerovo-Virus wird, wie die anderen Viren des Great Island-Serokomplexes, von Zecken übertragen. Es konnte bisher in Zecken der Spezies *Ixodes persulcatus* in West-Sibirien (Abb. 13) und in *Hyalomma anatolicum* in Usbekistan nachgewiesen werden. Diese asiatische Region umfasst das bisher bekannte Verbreitungsgebiet des Virus. Die Bedeutung eines Virusisolats aus dem Blut einer Drosselart (*Phoenicurus phoenicurus*) in Ägypten für das natürliche Verbreitungsgebiet des Kemerovo-Virus ist unklar. Über die natürlichen Vertebratenwirte des Virus ist bisher wenig bekannt. Antikörper gegen das Kemerovo-Virus konnten in Pferden, Rindern, Kleinnagern (*Myodes rutilus*, *Myodes glareolus*) und Vögeln (*Turdus pilaris*, *Turdus ruficollis*) gezeigt werden. Die Bedeutung der einzelnen Wildtiere für den Viruszyklus ist unklar (KARABATSOS 1985).

Das Kemerovo-Virus gilt seit seiner Erstisolierung als neurotropes Virus. Weiters wird spekuliert, dass es möglicherweise für schwerere Verlaufsformen der RSSE verantwortlich sein könnte, wenn eine Koinfektion besteht. Aktuelle Untersuchungen an einer Reihe von RSSE-Patienten zeigen jedoch keine Hinweise auf diese Vermutung (DOBLER, unveröff.). Das Virus zirkuliert weiterhin in der Region Kemerovo, wie der Antikörper-Nachweis in Kindern zeigen konnte. Die humanpathogene Bedeutung ist allerdings völlig unklar. In mehr als 100 akuten Fällen von Meningoenzephalitis in der Region Kemerovo konnte keine Erkrankung auf eine Infektion mit Kemerovo-Virus zurückgeführt werden (DOBLER, unveröff. Daten).

8.2. Lipovnik-Virus

Lipovnik-Virus ist ein Virus aus dem Great Island-Komplex der Gattung *Orbivirus* in der Familie Reoviridae. Das Virus ist unbehüllt und enthält 10 Segmente doppelsträngiger RNA als Erbinformation. Es wurde aus Zecken der Spezies *Ixodes ricinus* in Lipovnik in der Ost-Slowakei isoliert. Weitere Isolate aus Zecken dieser Art stammen aus dem Westen der Slowakischen Republik und aus Süd-Mähren (Abb. 14). Es besteht eine enge serologische Verwandtschaft zum Kemerovo-Virus und zum Tribec-Virus. Ob es sich hierbei um Subtypen eines Virus oder um verschiedene Viren handelt, ist bisher nicht geklärt. Im Neutralisationstest konnten bisher Antikörper ausschließlich im Menschen nachgewiesen werden. Es gibt bisher keine Hinweise zum natürlichen Wirbeltier-Wirt des Virus. Der natürliche Übertragungszyklus des Lipovnik-Virus ist vollkommen unbekannt.

Die humanmedizinische Bedeutung des Lipovnik-Virus ist bisher ungeklärt. Es wird mit fieberhaften In-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

fektionen mit Meningitis und Enzephalitis in Zusammenhang gebracht. Diese Assoziation beruht alleine auf serologischen Untersuchungen der 1970er und 1980er Jahre. Lipovnik-Virus wurde auch als Kofaktor für schwerere FSME-Verlaufsformen genannt (FRANKOVA 1981). Der schlussendliche Nachweis einer Bedeutung des Lipovnik-Virus für schlimmere Verlaufsformen des Virus fehlt jedoch bisher ebenfalls. Das pathogene Potenzial und die medizinische Bedeutung des Lipovnik-Virus bedürfen daher weiterer Untersuchungen.

8.3. Tribec-Virus

Tribec-Virus wurde 1963 aus Zecken (*Ixodes ricinus*) aus den Tribec-Bergen im Südwesten der Slowakischen Republik (damalige Tschechoslowakei) isoliert. Weitere Isolate aus derselben Region stammen von der Rötelmaus (*Myodes glareolus*), der Kleinwühlmaus (*Pitymys subterraneus*) und aus Blut von in der Region weidenden Ziegen. Weiter konnte das Virus in Zecken (*Ixodes ricinus*) in Weißrussland, in Italien und in Deutschland nachgewiesen werden. Die Viruspartikel besitzen den typischen Aufbau von Orbiviren. Sie sind unbehüllt und das virale Genom wird aus 10 Segmenten doppelsträngiger RNA gebildet. Es bestehen enge serologische Beziehungen zum Lipovnik-Virus und zum Kemerovo-Virus. Die genaue genetisch-phylogenetische Beziehung bedarf weiterer molekularbiologischer Untersuchungen. Antikörper gegen Tribec-Virus konnten bisher ausschließlich in weidenden Ziegen und Rindern und in Bewohnern der Region Tribec sowie in Feldhasen (*Lepus europaeus*) in Schleswig-Holstein nachgewiesen werden. Über den natürlichen Übertragungszyklus des Tribec-Virus liegen keine Informationen vor.

Ebenso ist nur wenig über die Pathogenität des Tribec-Virus für den Menschen bekannt. Es wird auch mit meningitischen und enzephalitischen Krankheitsbildern in Zusammenhang gebracht (MÁLKOVÁ et al. 1980, LIBÍKOVÁ et al. 1978). Auch ein aggravierender Kofaktor für FSME-Virusinfektionen wurde diskutiert. Der Nachweis eines humanpathogenen Potenzials und einer potentiellen humanpathogenen Bedeutung insgesamt muss Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

9. Weitere durch Zecken übertragene Virus-Infektionen

9.1. Ganjam-Virus-Infektion

Im Jahr 1954 wurde im Distrikt Ganjam im indischen Bundesstaat Orissa aus Zecken (*Haemaphysalis intermedia*) ein Virus isoliert, das als „Ganjam"-Virus beschrieben wurde (DANDAWATE et al. 1969a). Weitere Isolate dieses Virus stammen insbesondere aus der Zeckenart *Haemaphysalis wellingtoni*. Als bekanntes Verbreitungsgebiet dieses Virus ist bisher ausschließlich Indien bekannt. Dort wurde das Virus aus Zecken, aus Menschen und aus Schafen in den indischen Bundesstaaten Orissa, Mysore, Tamil Nadu und Andhra Pradesh isoliert. Serologische Untersuchungen zeigten, dass es sich um ein mit dem Nairobi Sheep Disease-Virus nahe verwandtes Virus handelt. Es ist damit in die Gattung *Nairovirus* in der Virusfamilie Bunyaviridae zu stellen.

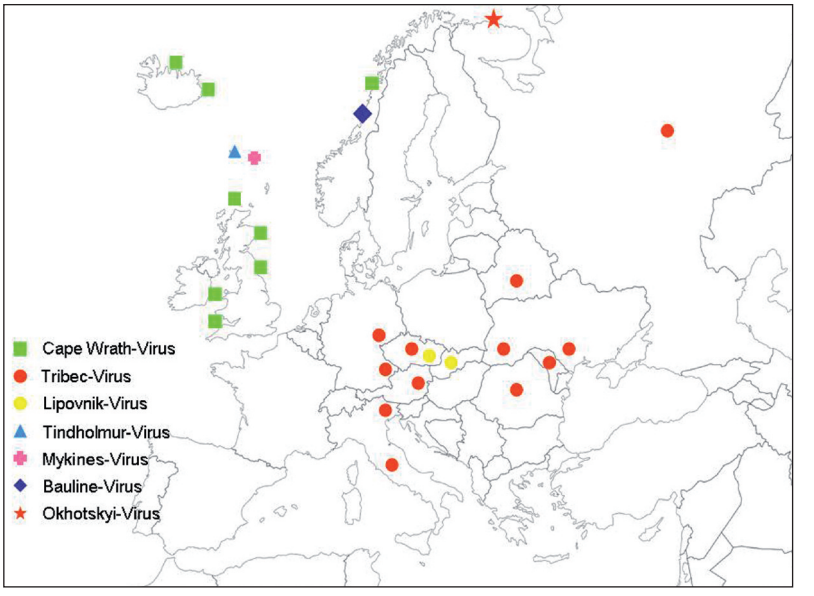

Abb. 14: Geographische Verbreitung der in Europa bisher identifizierten Orbiviren.

Ganjam-Virus konnte aus Schafen mit fieberhaften Infektionen isoliert werden. Es ist allerdings bisher unklar, welche Rolle diese Tiere im natürlichen Übertragungszyklus des Ganjam-Virus spielen. Bisher existieren keine Informationen über den Übertragungszyklus des Virus.

Beim Menschen wurden bisher zwei Infektionen beobachtet. Beide Infektionen waren – bei Arbeiten mit dem Virus – im Labor erworben worden (DANDAWATE et al. 1969b). Von den beiden Infektionen verlief eine Infektion als fieberhafter Allgemeininfekt mit Kopfschmerzen und Muskel- und Gelenkschmerzen. Die Dauer der Symptomatik lag bei 5 Tagen. Es kam zu einer kompletten Ausheilung. Eine zweite Infektion verlief als subklinische Infektion, die durch Serokonversion gegen Ganjam-Virus diagnostiziert wurde. Weitere Informationen zur Klinik oder Infektion beim Menschen oder zur medizinischen Bedeutung dieses Virus sind nicht verfügbar.

9.2. Nairobi-Schaf-Krankheit

Im Jahr 1910 wurde in einer klassischen Untersuchung von Montgomery ein filtrierbares Virus nachgewiesen, das bei Schafen und Ziegen eine schwer und meistens tödlich verlaufende Gastroenteritis verursacht.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Es konnte gezeigt werden, dass dieses Virus von Zecken (*Rhipicephalus appendiculatus*) auf die Tiere übertragen wird. Nach dem Ort der Erstisolierung wurde das Virus als Nairobi Sheep Disease-Virus beschrieben. Das Virus konnte daraufhin viele Male aus Schafen, Ziegen und aus Zecken isoliert werden. Das Virus gab der Gattung *Nairovirus* ihren Namen, und es ist die Typusspezies dieser Virusgattung in der Familie Bunyaviridae (DAVIES 1988).

Die Nairobi Sheep Disease ist die ökonomisch wichtigste Erkrankung der Schafe und Ziegen in Ostafrika. Abhängig von der Schafsrasse sterben zwischen 30 % und 95 % der infizierten Schafe. Ziegen weisen eine Letalität von 10 % bis 40 % auf. Alle anderen untersuchten Haustiere (Rinder, Pferde, Esel, Schweine, Kamele, Geflügel, Hunde) sind für das Virus nicht empfänglich. Nairobi Sheep Disease kommt ausschließlich in Ost- und Südafrika vor. Die nördlichste Verbreitung des Virus wurde bisher in Äthiopien nachgewiesen. Das Verbreitungsgebiet erstreckt sich nach Süden über Kenia, Tansania und Uganda. Südlich von Tansania sind bisher keine sicheren Nachweise des Nairobi Sheep Disease-Virus gelungen. Alle bisherigen Untersuchungen deuten darauf hin, dass Wildtiere keine Rolle im Naturzyklus des Virus spielen. Der natürliche Übertragungszyklus scheint sich ausschließlich zwischen Zecken und Schafen und evtl. Ziegen abzuspielen. In Zecken kann das Virus transstadial persistieren und transovariell übertragen werden. *Rhipicephalus appendiculatus* scheint der hauptsächliche Vektor des Nairobi Sheep Disease-Virus zu sein. Die Bedeutung anderer Zeckenarten, die häufig auf Haustieren zu finden sind (z.B. *Hyalomma* spp., *Boophilus* spp.), ist unklar.

Beim Menschen wurden vereinzelt fieberhafte Infektionen durch Nairobi Sheep Disease-Virus berichtet. Die Symptomatik äußert sich als unspezifischer Allgemeininfekt mit Fieber, Frösteln, Kopfschmerz und unspezifischen Abdominal- und Rückenschmerzen. Die Dauer der Symptomatik beträgt rund 3-5 Tage. Laborinfektionen wurden dagegen bisher nicht bekannt. Diese Ergebnisse zeigen, dass Nairobi Sheep Disease-Virus in seltenen Fällen zu unspezifischen fieberhaften Infektionen beim Menschen führen kann. Es gibt keine Möglichkeit einer spezifischen Therapie. Zur Prophylaxe kann allein der Schutz vor Exposition gegenüber Zecken genannt werden.

9.3. Avalon-Virus-Infektion

Avalon-Virus wurde erstmalig 1972 aus Zecken (*Ixodes uriae*) aus einer Silbermöwen-Kolonie (*Larus argentus*) in Neufundland isoliert. Weitere Untersuchungen zeigten, dass ein ähnliches Virus (Paramushir-Virus) auch in Zecken einer Vogelkolonie an der Pazifikküste Russlands schon 1969 nachgewiesen worden war. Ein drittes Verbreitungsgebiet konnte an der bretonischen Küste in Frankreich entdeckt werden. Avalon-Virus wird in die Gattung *Nairovirus* der Familie Bunyaviridae gestellt.

Avalon-Virus wurde bisher aus *Ixodes uriae* und *I. signatus* isoliert. Diese Zeckenarten sind mit Seevogel-Kolonien assoziiert. Als Vertebratenwirte für Avalon-Virus konnten bisher neben Silbermöwen andere Möwenarten (*Larus marinus*), Papageientaucher (*Fratercula arctica*) und Wellentaucher (*Oceanodroma leucorrhoa*) identifiziert werden. Der Naturzyklus des Virus scheint in Seevogel-Kolonien zwischen den Vögeln und ihren Zecken abzulaufen.

Infektionen mit Avalon-Virus beim Menschen scheinen selten zu sein. Bei Bauern an der Bretonischen Küste konnten nur vereinzelt Antikörper nachgewiesen werden. Allerdings wurden bisher drei Fälle von Infektionen beschrieben, die sich in einer Lymphadenopathie der zervikalen Lymphknoten äußerte, die folgenlos abheilten (Chastel, 1985). Eine Therapie oder eine Impfung ist nicht verfügbar. Einzige Möglichkeit des Schutzes ist die Expositionsprophylaxe durch Meiden von Seevogel-Kolonien.

9.4. Erve-Virus-Infektion

Erve-Virus wurde 1982 in einer Feldspitzmaus (*Crocidura leucodon*) am Fluß Erve in West-Frankreich isoliert. Antikörper konnten auch im Norden und Westen Frankreichs und in Nagetieren und Menschen im Saarland nachgewiesen werden. Virologische Untersuchungen zeigten eine serologische Verwandtschaft mit Viren der Thiafora-Gruppe aus der Gattung *Nairovirus* in der Familie Bunyaviridae (Abb. 15; CHASTEL et al. 1989).

Es gibt keine Daten zum natürlichen Zyklus des Erve-Virus. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um ein durch Zecken übertragenes Virus handelt, da alle Nairoviren von Zecken übertragen werden. Die einzigen Hinweise auf mögliche natürliche Wirbeltierwirte stellen momentan die Isolierung aus Feldspitzmäusen und der serologische Nachweis von Antikörpern in Mäusen der Gattung *Apodemus* im Saarland dar.

Erve-Virus konnte bisher serologisch in einem Fall mit einer tödlich verlaufenden hämorrhagischen Infektion des Gehirns und mit dem sog. Thunderclap-Kopfschmerz assoziiert werden (TREIB et al. 1998). Der Nachweis des Virus als ätiologisches Agens dieser Krankheitsbilder durch die sog. Koch-Henleschen Postulate fehlt bisher.

9.5. Louping Ill

Louping Ill bezeichnet eine Erkrankung der Schafe. Sie wurde schon im 18. Jahrhundert in Schottland beschrieben. Der Erreger, ein Virus aus der Familie Flavi-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

viridae und verwandt mit dem FSME-Virus (Abb.1), wurde bereits 1929 in Schottland isoliert. Es ist damit das erste in Europa isolierte Arbovirus überhaupt. Das Vorkommen des Louping Ill-Virus beschränkt sich auf die Britischen Inseln und auf Teile der Westküste Norwegens (Einschleppung durch Schafe bzw. Zecken aus Großbritannien). Ein nahe verwandtes Virus wird bei Schafen auf der Iberischen Halbinsel nachgewiesen. Auch hier wird vermutet, dass Louping Ill-Virus über Schafimporte eingeschleppt wurde und sich dort in einen neuen Virus-Subtyp entwickelte (REID 1988).

Der einzige bekannte Vektor für Louping Ill-Virus ist *Ixodes ricinus*. Das Virus konnte direkt (Isolierung) oder indirekt (Antikörper) in Schafen, in Moorhühnern, Kleinnagern, Dachsen, Hirschen, Rindern und Pferden nachgewiesen. Es wird davon ausgegangen, dass der Naturzyklus des Louping Ill-Virus vorzugsweise in den Heidemoor-Landschaften der Britischen Inseln abläuft. Am grundlegenden Naturzyklus scheinen neben den Zecken als Vektoren als Vertebraten in erster Linie Schafe und möglicherweise auch Moorhühner beteiligt zu sein. Über die Bedeutung anderer Vertebraten (z.B. Kleinnager) sind keine Daten verfügbar (REID 1988).

Louping Ill-Virus verursacht beim Menschen eine Meningoenzephalitis, ähnlich einer Zeckenenzephalitis (FSME). Bisher sind etwa 20 natürliche Infektionen (durch Zecken übertragen, Kontaktinfektion mit virushaltigem Blut oder Gewebe von infizierten Schafen, Milch infizierter Schafe oder Ziegen) und mehr als 25 Laborinfektionen (Aerosolinfektion) bekannt geworden. Die Erkrankung verläuft biphasisch mit einem undifferenzierten fieberhaften Infekt in der ersten Phase und einer Beteiligung des Zentralen Nervensystems in der zweiten Phase. Hierbei werden Nackensteifigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Lichtscheu, Bewusstseinseintrübung, Verwirrtheit, Zittern, Nystagmus, Ataxie, Lähmungen oder zerebrale Anfälle beschrieben. Bisher ist ein Todesfall durch eine Louping Ill-Infektion bekannt geworden. Es gibt einen Impfstoff gegen Infektionen mit dem Louping Ill-Virus für Schafe. Für die Anwendung am Menschen ist kein Impfstoff verfügbar. Es ist unbekannt, ob die kommerziellen FSME-Impfstoffe einen ausreichenden Schutz gegen Louping Ill-Infektionen vermitteln. Zurzeit verbleiben daher als Schutz vor Infektionen insbesondere die Expositionsprophylaxe mit imprägnierter Kleidung und Verwendung von Repellentien und die Vermeidung des Genusses von unbehandelter Schaf- und Ziegenmilch in den endemischen Regionen (REID 1988).

9.6. Negishi-Virus-Infektion

Das Negishi-Virus wurde 1948 aus dem Gehirn eines verstorbenen Knaben in der Region von Tokio isoliert. Ein weiterer Nachweis gelang aus dem Gehirn eines tödlich verlaufenen Erkrankungsfalles in Japan. Ähnliche, möglicherweise identische Virusstämme wurden in Russland (u.a. Moskau, Novosibirsk, Khabarovsk) in Zecken (*Ixodes persulcatus*) nachgewiesen. Negishi-Virus ist ein Mitglied der Familie Flaviviridae. In der Gruppe der durch Zecken übertragenen Viren zeigt es nahe Verwandtschaft mit dem Louping Ill-Virus und wird heute nicht mehr als eigenständiges Flavivirus, sondern als Subtyp des Louping Ill-Virus geführt. Zum Naturzyklus des Virus sind keine Informationen verfügbar. Das Virus wurde bisher aus *I. persulcatus* und *I. ricinus* isoliert. Die einzigen Wirbeltier-Isolate stammen aus dem Menschen.

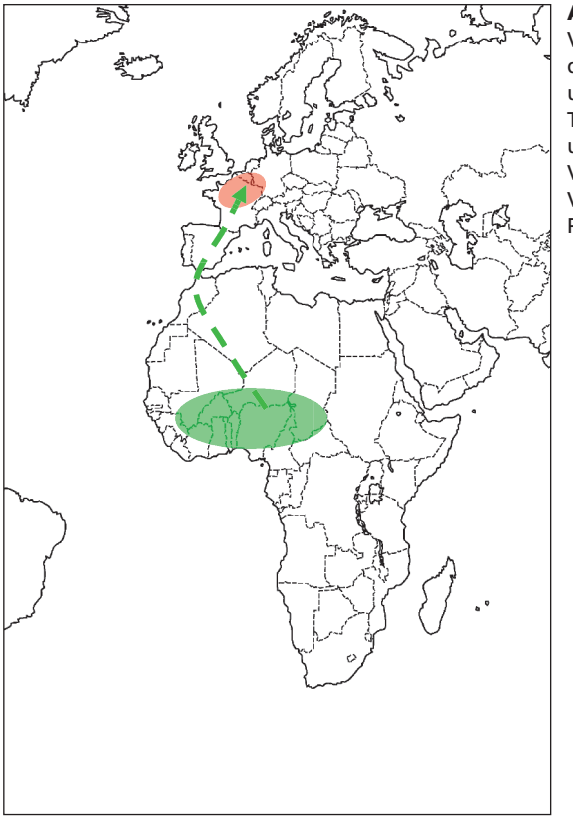

Abb. 15: Verbreitungsgebiet des Erve Virus (rot) und des verwandten Thiafora-Virus (grün) und der postulierte Verbreitungsweg über Vogelzug (grüner Pfeil).

Die wenigen verfügbaren Daten zur Pathogenität des Negishi-Virus zeigen, dass es eine schwer verlaufende Meningoenzephalitis verursachen kann. Zwei Infektionen bei Kindern verliefen bisher tödlich. Genauere Verlaufsbeschreibungen der Krankheitsverläufe existieren nicht. Es ist davon auszugehen, dass die Infektion entsprechend einer schweren Zeckenenzephalitis verläuft. Es existieren keine spezifischen Medikamente oder Impfungen (HUBÁLEK et al. 1996).

9.7. Langat-Virus-Infektion

Langat-Virus ist ein Virus aus der Familie Flaviviridae. Es wird dort in die Gruppe der durch Zecken übertragenen Viren (Tick-Borne Encephalitis-Gruppe, TBE-Gruppe) gestellt und besitzt eine nahe serologische und

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

molekularbiologische Verwandtschaft mit dem Virus der Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). Zum FSME-Virus besteht eine Nukleinsäure-Homologie von etwa 85 %. Es wurde 1956 aus Zecken der Spezies *Ixodes granulatus* isoliert (KARABATSOS 1985). Weitere Nachweise gelangen aus der Zeckenart *Haemaphysalis papuana* in Zentral-Thailand und aus *Ixodes persulcatus* in der Region von Krasnoyarsk in Zentral-Sibirien. In Malaysia konnten serologisch Antikörper in verschiedenen Rattenarten (u.a. *Rattus bowersi*, *R. sabanus*, *R. mulleri*, *R. rajah*) entdeckt werden.

Nach den vorliegenden Daten erstreckt sich das bekannte Verbreitungsgebiet des Langat-Virus von Südostasien (Malaysia, Thailand) nach Norden bis nach Zentral-Sibirien. Es wird ein natürlicher Übertragungszyklus von Zecken und Ratten als Vertebraten-Wirte angenommen. Die endgültige Bestätigung dieser Annahmen fehlt jedoch bisher.

Langat-Virus ist insbesondere in den 1960er Jahren als eine apathogene Variante des FSME-Virus betrachtet worden. In diesem Zusammenhang war es vereinzelt als möglicher Lebendimpfstoff gegen die FSME getestet worden. Weiterhin wurde es als mögliche Therapie von malignen Erkrankungen an Patienten mit Tumoren verabreicht. In einigen dieser Fälle entwickelten die Patienten eine typische ZNS-Symptomatik mit Meningoenzephalitis. Seither wird Langat-Virus als humanpathogen betrachtet, allerdings von insgesamt geringer Pathogenität (WEBB et al. 1966). Eine genauere Klärung der Situation, ob möglicherweise das Virus insbesondere bei Patienten mit Einschränkung der Aktivität des Immunsystems zu entsprechenden Symptomen führen kann, steht bisher noch aus.

9.8. Tyuleniy-Virus-Infektion

Tyuleniy-Virus wurde Ende der 1960er Jahre aus Zecken (*Ixodes uriae*) auf der Insel Tyuleniy im Okhotskischen Meer in der Nähe der Insel Sakhalin an der Ostküste Russlands aus Zecken einer Trottellummenkolonie (*Uria aalge*) isoliert. Nachfolgende Studien zeigten jedoch, dass ein nahe verwandtes Virus schon zwei Jahre früher (1967) aus Zecken (*Ixodes uriae*) einer Vogelkolonie von der Halbinsel Kola im Norden des europäischen Teils Russlands isoliert worden war. Mittlerweile konnte das Virus auch noch aus Zecken von der Atlantikküste Frankreichs und von der Westküste der USA nachgewiesen werden. Tyuleniy-Virus steht in der Familie Flaviviridae. Dort wird es aufgrund seines molekularen Aufbaus in die Gruppe der durch Zecken übertragenen Flaviviren gestellt und ist verwandt mit dem dem FSME- und dem RSSE-Virus.

Das Tyuleniy-Virus wird vermutlich in einem Zecken-Vogel-Zyklus übertragen. Die meisten vorhandenen Isolate stammen aus *Ixodes uriae*, die insbesondere mit Seevögeln (u.a. *Uria aalge*, *Eudyptula minor*) in ihren Nestern assoziiert sind. Möglicherweise spielen auch ornithophile Stechmücken eine Rolle bei der Übertragung des Virus.

Hinweise auf eine mögliche Humanpathogenität ergeben sich aus Untersuchungen bei Ornithologen, die direkten Kontakt mit Seevogel-Nestern und damit mit den dort vorhandenen Zecken hatten. Bisher wurde drei Fälle von fieberhaften Infektionen mit Übelkeit, Lymphadenitis, Pharyngitis, Arthralgien und petechialem Hautexanthem beschrieben. Eine spezifische Therapie oder eine Immunprophylaxe existiert nicht.

9.9. Bhanja-Virus-Infektion

Das Bhanja-Virus wurde im Jahr 1954 aus Zecken der Spezies *Haemaphysalis intermedia* in Indien isoliert. Seine Verbreitung auf dem europäischen Kontinent konnte 1967 in Italien gezeigt werden. Seither konnte das Virus im Südosten Europas (Ungarn, Kroatien, Rumänien, Slowakei), auf der gesamten italienischen Halbinsel und auf der Iberischen Halbinsel (unter dem Namen „Palma-Virus") nachgewiesen werden. Antikörper gegen Bhanja-Virus oder ein nahe verwandtes Virus konnten in Teilen Mittel- und Südostasiens und in verschiedenen Teilen Afrikas (u.a. Westafrika, Nordafrika, Ostafrika) nachgewiesen werden, so dass eine weiter Verbreitung über Asien, Afrika und Südeuropa anzunehmen ist. Bhanja-Virus wird aufgrund morphologischer Charakteristika im Elektronenmikroskop in die Familie Bunyaviridae gestellt. Bisher konnte es jedoch keinem der bekannten Genera zugeordnet werden.

Als Vektoren des Bhanja-Virus gelten verschiedene Zeckenspezies der Unterfamilie Amblyomminae, u.a. *H. punctata*, *H. sulcata*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *R. bursa* und weitere Zecken der Gattungen *Boophilus*, *Amblyomma* und *Hyalomma*. Als natürliche Wirtsorganismen für das Virus werden Schafe und Ziegen vermutet, wobei die genaue Rolle dieser Tiere im Virus-Naturzyklus bisher nicht eingehend studiert wurde. Antikörper gegen Bhanja-Virus konnten auch in Hirschen, Rehen und Wildschweinen gefunden werden. Möglicherweise spielen Vögel eine Rolle in der geographischen Verbreitung des Virus über mehrere Kontinente (HUBÁLEK 1986).

Das Virus besitzt eine gewisse humanmedizinische Bedeutung. Es konnten einige Fälle von fieberhaften Infektionen nachgewiesen werden. Daneben zeichnet das Virus für Meningoenzephalitiden mit Fieber, Erbrechen, Photophobie und Lähmungen verantwortlich (VESENJAK-HIRJAN et al. 1980). Im Einzelnen ist die humanmedizinische Bedeutung jedoch unklar. Der Hauptinfektionsquelle für den Menschen scheinen mit dem Virus in-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

fizierte Zecken zu sein. Es wurden jedoch auch mehrere Laborinfektionen beschrieben, so dass auch eine Infektion über Aerosol anzunehmen ist (PUNDA et al. 1980). Es existiert keine ursächliche Therapie und auch kein Impfstoff. Einzige Möglichkeit der Vermeidung besteht in der Expositionsprophylaxe (Schutz vor Zecken, Schutz vor Laborinfektionen).

9.10. Thogoto-Virus-Infektion

Thogoto-Virus wurde 1960 im Thogoto Forest in der Nähe von Nairobi, der kenianischen Hauptstadt aus Zecken der Spezies *Boophilus decoloratus* und *Rhipicephalus* spp. isoliert (HAIG et al. 1965). In Europa konnten in der Folge Isolate aus Zecken in Sizilien und Portugal gewonnen werden. Das bekannte Verbreitungsgebiet umfasst weite Teile Afrikas, Südeuropa und möglicherweise Vorderasien (Iran). Thogoto-Virus konnte anhand seiner molekularbiologischen und morphologischen Charakteristika als Mitglied der Familie Orthomyxoviridae identifiziert werden. Dort bildet es zusammen mit dem Dhori-Virus und dem Batken-Virus das Genus *Thogotovirus* (FAUQUET et al. 2005). Diese Viren besitzen einen ähnlichen Aufbau wie die Influenzaviren mit segmentierter einzelsträngiger RNA negativer Polarität.

Über den natürlichen Viruszyklus sind bisher nur wenige Daten verfügbar. Als Überträger scheinen in erster Linie Zecken der Unterfamilie Amblyomminae zu fungieren. Dazu zählen u.a. *Boophilus decoloratus*, *B. annulatus*, *Amblyomma variegatum*, *Rhipicephalus sanguineus*, *R. appendiculatus* und *R. bursa*. Als natürliche Vertebratenwirte konnten bisher Kamele und Rinder identifiziert werden. Möglicherweise spielen auch hier Vögel eine Rolle in der Ausbreitung des Virus.

Thogoto-Virus konnte bisher in zwei Fällen mit menschlichen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. In einem Fall handelte es sich um eine bilaterale Optikus-Neuritis, im zweiten Fall um eine tödlich verlaufende Meningoenzephalitis bei bestehender Sichelzellanämie als Grunderkrankung (KARABATSOS 1985). Über die Wirksamkeit von Neuraminidase-Hemmern bei Thogoto-Virusinfektionen gibt es keine Informationen. Eine spezifische Immunprophylaxe ist nicht verfügbar.

10. Zitierte und weiterführende Literatur

ARTSORB H. (1988): Powassan encephalitis. — In: MONATH T. (ed.) The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. IV. CRC Press, Boca Raton: 29-50.

ASPÖCK H. (2010): Fluctuations of Biodiversity in Europe in the Light of climate Change. — Nova Acta Leopoldina, NF **111** (381). (in Druck).

ASPÖCK H. & G. DOBLER (2010): Durch Arthropoden übertragene Viren – Steckbrief und Überblick. – In: H. ASPÖCK (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. — Denisia **30**: 457-465.

ASPÖCK U. & H. ASPÖCK (2010): Arthropoda – ein Fascinosum. Zur Biodiversität und Systematik der erfolgreichsten Metazoa. – In: H. ASPÖCK (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. — Denisia **30**: 33-80.

ATTOUI H., CHARREL N., BILLOIR F., CANTALOUBE J.-F., DE MICCO P. & X. DE LAMBALLERIE (1998) : Comparative sequence analysis of American European and Asian isolates of genus Coltivirus. — J. Gen. Virol. **79**: 2481-2489.

BANERJEE K. (1988): Kyasanur Forest Disease. — In: MONATH T. (ed.) The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 93-116.

BANERJEE K., DANDAWATE C.N., BHATT P.N. & T. RAMACHANDRA RAO (1969): Serological response in humans to a formolized Kyasanur Forest Disease vaccine. — Indian J. Med. Res. **57**: 969-976.

BARRETT P.N., PLOTKIN S.A. & EHRLICH H.J. (2008): Tick-borne encephalitis virus vaccines. – In: PLOTKIN S.A., ORENSTEIN W. & OFFIT P. (eds): Vaccines. 5th ed, Saunders Elsevier, New York: 930 – 965.

BHAT H.R. (1985): Observations on the biology of *Haemaphysalis spinigera* NEUMANN 1897 (Acarinae: Ixodidae) under natural conditions of KFD area. — J. Bombay Nat. Hist. Soc. **82**: 548-556.

BOWEN G.S. (1988): Colorado tick fever. — In: MONATH T. (ed.) The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. II. CRC Press, Boca Raton: 159-176.

CASALS J. (1962): Antigenic relationships among arthropod-borne viruses. Effect on diagnosis and cross immunity. — In: LIBIKOVA H. (ed.) Biology of Viruses of the Tick-borne encephalitis Complex. Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences, Prag: 53-66

CEVIK M.A., ERBAY A., BODUR H., EREN S.S., AKINCI E., SENER K., ONGÜRÜ P. & A.KUBAR (2007): Viral load as predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. — Clin. Infect. Dis. **45**: e96-100. [e?]

CHASTEL C. (1985) : Infections à Arbovirus en France et dans les pays voisins d'Europe occidentale. — Bull. Soc. Fr. Parasitol. **1**: 69-78.

CHASTEL C., MAIN A.J., COUATARMAMNAC H.A., LE LAY G., KNUDSEN D.L., QUILLEN M.C. & J.C. BEAUCOURNU (1984): Isolation of Eyach virus (Reoviridae, Colorado tick fever group) from *Ixodes ricinus* and *Ixodes ventalloi* ticks in France. — Arch. Virol. **82**: 161-169.

CHASTEL C, MAIN A.J. & P. RICHARD (1989): Erve virus, a probable member of Bunyaviridae family isolated from shrews (*Crocidura russula*) in France. — Arch. Virol. **33**: 270-280.

CHUMAKOV M.P. (1967): A new disease – Crimean hemorrhagic fever. — Nov. Med. **4**: 9-15.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

CHUMAKOV M.P., KARPOVICH L.G. & E.S. SARMANOVA (1963): Report on the isolation from *Ixodes persulcatus* ticks and from patients in Western Siberia of a virus differing from the agent of tick-borne encephalitis. — Acta Virol. **7**: 82.

DANDAWATE C.N. & SHAH K.V. (1969a): Ganjam virus: a new Arbovirus isolated from ticks *Haemaphysalis intermedia* WARBURTON and NUTTALL, 1909 in Orissa, India. — Indian J. Med. Res. **57**: 799-804.

DANDAWATE C.N., WORK T.H., WEBB J.K. & K.V. SHAH (1969b): Isolation of Ganjam virus from a human case of febrile illness: a report of a laboratory infection and serological survey of human sera from three different states of India. — Indian J. Med. Res. **57**: 975-982.

DAUTEL H. (2010): Zecken und Temperatur. — In: H. ASPÖCK (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 149-169.

DAVIES F.G. (1988): Nairobi sheep disease. — In: MONATH T. (ed.) The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 191-204.

DOBLER G. (2010): Läuse – Fleckfieber, Zeckenstichfieber und andere Rickettsiosen. – In: H. ASPÖCK (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. — Denisia **30**: 565-592.

DOBLER G., JELINEK T., FRÖSNER G., NOTHDURFT H.D. & T. LÖSCHER (1997): Kreuzreaktivität von Patientenseren mit akutem Dengue-Fieber mit Frühsommer-Meningoenzephalitis-Tests. — Wien. Med. Wschr. **147**: 463-464.

DOBLER G., HUFERT F.T., PFEFFER M. & S. ESSBAUER (2011): Tick-borne encephalitis: From Microfocus to Human Disease. In: H. MEHLHORN (Hrsg.): Progress in Parasitology. Reviews on occasion of the 5oth anniversary of the German Society of Parasitology. — Düsseldorf University Press, Düsseldorf. Im Druck.

EMMONS R.W., DONDERO D.V., DEVLIN V. & E.W. LENETTE (1969): Serologic diagnosis of Colorado tick fever, a comparison of complement-fixation, immunofluorescence, and plaque-reduction methods. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **18**: 796-801.

EMMONS R.W. (1988): Ecology of Colorado tick fever. — Ann. Rev. Microbiol. **42**: 49-64.

ERGÖNÜL O., CELIKBAS A., DOKUZOGUZ B., EREN S., BAYKAM N. & H. ESENER (2004): Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. — Clin. Infect. Dis. **39**: 284-287.

FAUQUET C.M., MAYO M.A., MANILOFF J., DESSELBERGER U. & L.A. BALL (2005): Virus Taxonomy – Classification and Nomenclature of Viruses. 8th Report. Elsevier Academic Press: xxx + 1-[???]

FRANKOVA V. (1981): Meningoencephalitis caused by arboviruses of the genus *Orbivirus* in C.S.S.R. — Shorn. Lek. **83**: 234-235.

GAIDAMOVICH S.Y. (1995): Tick-borne flavivirus infections. — In: PORTERFIELD J.S. (ed.) Exotic Viral Infections. Chapman and Hall Medical, London: 203-221.

GOODPASTURE H.C., POLAND J.D., FRANCY D.B., BOWEN G.S. & K.A. HORN (1978): Colorado tick fever: clinical, epidemiological and laboratory aspects of 228 cases in Colorado from 1972 to 1974. — Ann. Intern. Med. **88**: 303-3011.

GREŠIKOVÁ M. & ŘEHÁČEK (1959): Isolierung des Zeckenenzephalitisvirus aus Blut und Milch von Haustieren (Schaf und Kuh) nach Infektion durch Zecken der Spezies *Ixodes ricinus*. — Arch. Ges. Virusforschung **9**: 360-364.

GRINSCHGL G. (1955): Virus meningo-encephalitis in Austria. 2. Clinical features, pathology and diagnosis. — Bull. WHO **12**: 535-564.

GRITSUN T.S., LASHKEVICH V.A. & E.A. GOULD (2003): Tick-borne encephalitis. — Antivir Res. **57**: 129-146.

GUBLER D.J., KUNO G. & MARKOFF L. (2007): Flaviviruses. In: KNIPE D.M. & P.M. HOWLEY (Eds) Fields Virology. 5th ed. Wolters Kluwer Health. Philadelphia: 1153-1252.

HAIG D.A., WOODAL J.P. & DANSKIN D.G. (1965): Thogoto virus: a hitherto undescribed agent isolated from ticks in Kenya. — J. Gen. Microbiol. **38**: 389-394.

HAYASAKA D., GOTO A., YOSHII K., MIZUTANI T., KARIWA H. & I. TAKASHIMA (2001): Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine against recent Siberian and Far-Eastern subtype strains. — Vaccine **19**: 4774-4779.

HEINZ F.X. & C.W. MANDL (1993): The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. — APMIS **101**: 735-745.

HOFMANN H., KUNZ C. & F.X. HEINZ (1990): Laboratory diagnosis of tick-borne encephalitis. — Arch. Virol. Suppl. **1**: 153-159.

HOOGSTRAAL H. (1979): The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. — J. Med. Entomol. **15**: 307-361.

HUBÁLEK Z. (1986): Comparative biogeography of Bhanja virus in Europe. — Acta Sci. Nat. Brno **20**: 1-50.

HUBÁLEK Z. & J. HALOUZKA (1996): Arthropod-borne viruses of vertebrates in Europe. — Acta Sci. Nat. Acad. Sci. Boh. Brno. **30**: 1-95.

KAISER R. (1999): The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-1998. — Brain **122**: 2067-2078.

KAISER R. (2000): Epidemiologie und Verlauf der Frühsommer-Meningoenzephalitis in Baden-Württemberg zwischen 1994 bis1999. — Dtsch. Med. Wschr. **125**: 1147-1153.

KARABATSOS N. (ed.) (1985): International Catalogue of Arboviruses. 3rd ed. — American Society of Tropical Medicine and Hygiene: [x-y].

KIMMIG P. (2010): Q-Fieber – Eine Infektion mit komplexer Epidemiologie. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 593-604.

KRENN H.W. & H. ASPÖCK (2010): Bau, Funktion und Evolution der Mundwerkzeuge blutsaugender Arthropoden. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 81-103.

KUNZ C. (1979): Welcome address. — In: KUNZ C. (Hrsg.) Tick-borne encephalitis. International Symposium Baden/Vienna. Facultas Verlag, Wien: VII-VIII.

KUNZ C. (1992): Tick-borne encephalitis in Europe. — Acta Leiden **60**: 1-14.

LIANG G. (2008): Arbovirus diseases in mainland China. — 10th ISW-TBE 2008. 31. Januar-1. Februar 2008, Baden: [x-y].

LIBÍKOVÁ H., HEINZ F.X., UJHÁZYOVÁ D. & D. STÜZNER (1978): Orbiviruses of the Kemerovo complex and neurological disease. — Med. Microbiol. Immunol. **166**: 255-263.

LUBY J.P. (1995): Powassan encephalitis. — In: PORTERFIELD J.S. (ed.) Exotic Viral Infections. Chapman and Hall Medical, London: 223-225.

LVOV D.K. (1988): Omsk hemorrhagic fever. — In: MONATH T. (ed.) The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 205- 216.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

MADANI TA. (2005): Alkumra virus infection. A new viral hemorrhagic fever in Saudi Arabia. — J. Infect. **51**: 91-97.

MÁLKOVÁ D., HOLUBOVÁ J., KOLMAN J.M., MARHOUL Z., HANZAL F., KULKOVÁ H., MARKVART H. & SIMKOVÁ L. (1980): Antibodies against some arboviruses in persons with various neuropathies. — Acta Virol. **24**: 298.

MANSHARAMANI H.J., DANDAWATE C.N. & B.G. KRISHNAMURTI (1967): Experimental vaccine against Kyasanur Forest Disaese. 1. Some data on the preparation and antigenicity test of vaccine. — Indian J. Path.. Bact. **10**: 9-24.

OSHIRO L.S., DONDERO D.V., EMMONS R.W. & E.H. LENNETTE (1978): The development of Colorado tick fever virus within cells of the hematopoietic system. — J. Gen. Virol. **39**: 73-81.

PUNDA V., BEUS I., CALISHER C.H. & J. VESENJAK-HIRJAN (1980): Laboratory infections with Bhanja virus. — In: VESENJAK-HIRJAN J., PORTERFIELD J.S. & E. ARSLANAGIC (eds) Arboviruses in the Mediterranean countries. Zbl. Bakteriol. (Suppl.) **9**: 273 – 275.

RADDA A. (1970): Die Zeckenenzephalitis in Europa. Geographische Verbreitung und Ökologie des Virus. — Z. Angew. Zool. **60**: 409-461.

REID H.W. (1988): Louping Ill. — In: MONATH T. (ed.) The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. III. CRC Press, Boca Raton: 117- 136.

RHESE-KÜPPER B. CASALS J., RHESE E. & R. ACKERMANN (1976): Eyach – an arthropod-borne virus related to Colorado tick fever virus in Federal Republic of Germany. — Acta Virol., **20**: 339-344.

SAKSIDA A., DUH D., LORTIC-FURLAN S., STRLE F., PETROVEC M. & T.AVSIC-ZUPANC (2005): The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for the early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. — J. Clin. Virol. **33**: 331-335.

SCHNEIDER H. (1931): Über die epidemische akute Meningitis serosa. — Wien. Klin. Wschr. **44**: 350-352.

SHEPHERD A.J., SWANEPOL R., LEMAN P.A. & S.P. SHEPHERD (1986): Comparison of methods for isolation and titration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. — J. Clin. Microbiol. **24**: 1075-1078.

SHEPHERD A.J., SWANEPOL R. & P.A. LEMAN (1989): Antibody response in Crimean-Congo hemorrhagic fever. — Rev. Infect. Dis. **11**: 801-806.

SIMPSON D.I.H., KNIGHT E.M., COURTOIS G., WILLIAMS M.C., WEINBREN M.P. & J.W. KIBUKAMUSOKE (1967): Congo virus. A hitherto undescribed virus occuring in Africa. Human isolations – clinical notes. — East Afr. Med. J. **44**: 87-91.

SIZEMOVA G.A. (1968): The clinical picture of Omsk Hemorrhagic Fever associated with epizootics among muskrats. — Endemic Virus Infect. Moscow **12**: 449-456.

SMORODINTSEV AA. (1958): Tick-borne spring-summer encephalitis. — Prog. Med. Virol. **1**: 210-247.

STANEK G. (2010): Borreliosen. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 605-624.

SWANEPOEL R. (1995): Nairovirus infections. — In: PORTERFIELD J.S. (ed.) Exotic Viral Infections. Chapman and Hall Medical, London: 285-293.

TKACHENKO E.A., BUTENKO A.M., BADALOV M.E., ZAVODOV T.I. & M.P. CHUMAKOV (1970): Investigation on the immunogenic activity of killed brain vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever. — Tr. Inst. Polio. Virusn. Entsefalitov Akad. Med. Nauk. SSSR. **19**:119-125.

TREIB J., DOBLER G., HAASS A., VON BLOHN W., STRITTMATTER M., PINDUR G., FRÖSNER G. & K. SCHIMRIGK (1998): Thunderclap headache caused by Erve virus? — Neurology **50**: 509-511.

VASILENKO S.M. (1973): Results of the investigation on etiology, epidemiologic features and specific prophylactic of Crimean hemorrhagic fever in Bulgaria. — Abstr. Inv. Pap. 9. Int. Cong. Trop. Med. Malar. Athen, Griechenland.

VESENJAK-HIRJAN J., CALISHER C.H., BEUS I. & E. MARTON (1980): First natural clinical human Bhanja virus infection. — In: VESENJAK-HIRJAN J., PORTERFIELD J.S. & E. ARSLANAGIC (eds) Arboviruses in the Mediterranean countries. Zbl. Bakteriol. (suppl.) **9**: 297 – 301.

WALOCHNIK J. & H. ASPÖCK (2010): Zecken, Babesien und Babesiosen. — In: ASPÖCK H. (Hrsg.): Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 717-731.

WATTS D.M., KSIAZEK T.G., LINTHICUM K.J. & H. HOOGSTRAAL (1988): Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. — In: MONATH T. (ed.) The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Band II. CRC Press, Boca Raton: 177- 222.

WEBB H.E., WETHERLEY-MEIN G., SMITH C.E.G. & D. MACMAHON (1966): Leukaemia and neoplastic processes treated with Langat and Kyasanur Forest Disease viruses: a clinical and laboratory study of 28 patients. — Brit. Med. J. **1**: 258-266.

WORK T.F. & H. TRAPIDO (1957): Kyasanur Forest Disease, a new virus disease in India. — Ind. J. Med. Sci. **11**: 341-349.

Anschriften der Verfasser:

Dr. Gerhard DOBLER
Abteilung für Virologie und Rickettsiologie
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstrasse 11
D-80937 München
E-Mail: gerharddobler@bundeswehr.org

Univ.-Prof. Dr. Horst ASPÖCK
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspittalgassse 15
A-1095 Wien
E-Mail: horst.aspoeck@meduniwien.at